

Synthese von Suraminanalogen

mit potentieller Wirksamkeit
gegen Onchocercose,

Variation der Methylgruppen

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
des Fachbereiches Pharmazie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Hans-Joachim Haack
aus Bremen

Berlin 1984

Synthese von Suraminanalogen

mit potentieller Wirksamkeit
gegen Onchocercose,

Variation der Methylgruppen

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
des Fachbereiches Pharmazie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Hans-Joachim Haack
aus Bremen

Berlin 1984

Ständige von Ständigen

mit besonderer Würdigung
gegenüber

Verfahren der Mitgliedschaft

IMMUNOLOGISCHES INSTITUT
am Institut für Biologie
des Fachbereiches Biologie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Hans-Joachim Haack
am 18.07.1984

1. Gutachter: Prof. Dr. P. Nickel
2. Gutachter: Prof. Dr. K. Görlitzer

Tag der mündlichen Prüfung: 18.07.1984

Die vorliegende Arbeit wurde auf Anregung und unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. P. Nickel am Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin angefertigt.

Ihm danke ich sehr für seine fördernde Unterstützung und seine stete Gesprächsbereitschaft.

Für die Möglichkeit, im Institut für Anorganische Chemie der FU zu arbeiten, danke ich Herrn Prof. Dr. K. Seppelt und seinen Mitarbeitern, Herrn Dr. D. Lentz und Herrn G. Papprott.

Frau C. Gurgel danke ich an dieser Stelle für die hilfreiche Unterstützung während der Arbeit.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Problemstellung	6
3	Biologische Prüfung	8
3.1	Anmerkungen	8
3.2	Ergebnisse	10
4	Chemisch-Theoretischer Teil	14
4.1	Syntheseweg - Übersicht	14
4.1.1	Darstellung von Säurechloriden	15
4.1.2	N-Acylierung von 1-Naphthylamin-4,6,8-trisulfonsäure	18
4.1.3	Reduktion der Nitrobenzamido-verbindungen	22
4.1.4	N-Acylierung von Aminobenzamido-verbindungen	26
4.1.5	Darstellung von 8-(3-(3-Aminobenzamido)-benzamido-verbindungen	28
4.1.6	Synthese symmetrischer Harnstoffe	30
4.2	Darstellung von 3-Nitrobenzoesäuren	34
4.3	Darstellung von 3-Nitro-4-trifluormethylbenzoesäure durch Nitrierung von CF_3 -haltigen Aromaten	37
4.3.1	Syntheseweg - Übersicht	37
4.3.1.1	Synthese von 2-Amino-4-trifluormethylbenzamid	38
4.3.1.2	Darstellung von 2-Acetamido-4-trifluormethylbenzamid	39
4.1.3.3	Hydrolyse und Desaminierung von 2-Acetamido-4-trifluormethylbenzamid	41
4.3.2	Nitrierung von CF_3 -haltigen Aromaten	42
4.3.2.1	Nitrierversuche	44
4.4	Darstellung von 3-Nitro-4-trifluormethylbenzoesäure durch Fluorierung	47
4.4.1	Syntheseweg - Übersicht	47
4.4.1.1	Synthese von 4-Methyl-2-nitrobenzonitril	48
4.4.1.2	Darstellung von 4-Methyl-2-nitrobenzoesäure	50
4.4.2	Darstellung von Trifluormethylgruppen	51
4.4.3	Synthese von Verbindungen mit einer CF_3 -Gruppe durch Schwefeltetrafluorid	52

4.4.3.1	Darstellung von 4-Methyl-2-nitrobenzotrifluorid	54
4.4.4	Oxidation zu 3-Nitro-4-trifluormethylbenzoesäure	57
4.5	Synthese des CF_3 -haltigen Suraminanalogen	60
4.5.1	N-Acylierung mit dem CF_3 -haltigen Säurechlorid	60
4.5.2	Reduktion des Acylierungsproduktes von 4.5.1	61
4.5.3	Versuche zur N-Acylierung des Amins von 4.5.2 und zur Darstellung des Harnstoffs vom Typ 5	62
4.6	Reinigung der suraminanalogen Verbindungen	64
4.6.1	Umgekehrte Osmose	64
4.6.2	Gefriertrocknung	66
5	Zusammenfassung	68
6	Computer als Hilfsmittel	71
7	Experimenteller Teil	72
7.1	Allgemeine Angaben	72
7.2	Chemikalienverzeichnis	73
7.3	Allgemeine Arbeitsvorschriften	74
7.3.1	Acylierung von aromatischen Aminen	74
7.3.2	Darstellung von Säurechloriden	74
7.3.3	Extraktion von substituierten Benzoesäuren	76
7.3.4	Hydrierung von aromatischen Nitrogruppen	77
7.3.5	Synthese symmetrischer Harnstoffe	77
7.3.6	Kationenaustausch und Gefriertrocknung	78
7.3.7	Titrationmethoden	79
7.3.8	UV-Messung	81
7.4	Arbeitsvorschriften	82
8	Literaturverzeichnis	144
	Lebenslauf	

1 Einleitung

1976 hat die Weltgesundheitsorganisation (WHO) ein Sonderprogramm für die Forschung auf dem Gebiet der Tropenkrankheiten aufgestellt. Das Ziel ist die Beseitigung oder Kontrolle der sechs wichtigsten parasitären Erkrankungen in tropischen Ländern: Malaria, Schistosomiasis, Filariasis, Trypanosomiasis, Leishmaniasis und Lepra⁷². 1977 wurde ein Programm zur Bekämpfung der Filariose begonnen, in dessen Rahmen die vorliegende Arbeit durchgeführt wurde. Sie beschäftigt sich mit der Darstellung potentieller Wirkstoffe gegen die Filarieninfektion Onchocercose.

Infektion mit Filarien

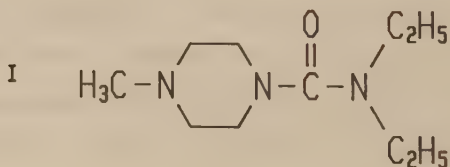
Berichten der WHO zufolge leiden zur Zeit etwa 300 Millionen Menschen an Filarien-Infektionen. Die Krankheiten werden hauptsächlich von 8 Filarienarten, einer Sondergruppe von parasitären Nematoden, verursacht: *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*, *Onchocerca volvulus*, *Loa Loa*, *Drancunculus medinensis*, *Dipetalonema perstans*, *Dipetalonema triptocera* und *Mansonella ozzardi*.

Die fadenförmigen Würmer sind je nach Art von unterschiedlicher Größe, weibliche Filarien werden bis zu 50 cm lang. Charakteristisch und von besonderer Bedeutung ist der Entwicklungszyklus: Die weiblichen Filarien gebären eine Art Larven, die sogenannten Mikrofilarien. Sie können sich nur in geeigneten Zwischenwirten, blutsaugenden Arthropoden, weiterentwickeln. Innerhalb von 6 bis 12 Tagen entwickeln sich die beim Saugakt aufgenommenen Mikrofilarien in mehreren Stadien zu infektiösen Larven. Mit den Gewohnheiten

der Überträger, vorwiegend nachts oder tagsüber zu stechen, wird das periodische Verhalten der Mikrofilarien in Beziehung gebracht. Bei einem Stich können sie dann auf neue Wirte übertragen werden und zu adulten Filarien heranwachsen, womit der Zyklus geschlossen ist.

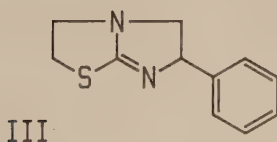
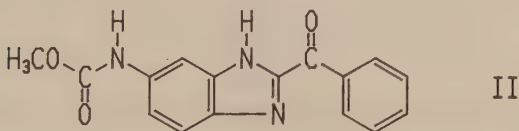
Von medizinischer Bedeutung sind vier humanpathogene Arten: *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*, *Loa Loa* und *Onchocerca volvulus*. Nach NAUCK⁴² rufen die 3 erstgenannten Arten charakteristische Krankheitsbilder hervor. Die Hauptrolle in der Pathogenese spielen die heranreifenden und erwachsenen Filarien. Im Gegensatz dazu werden die Krankheitserscheinungen bei *O. volvulus* durch die im Bindegewebe lebenden Mikrofilarien hervorgerufen. Zu krankhaften Veränderungen der Haut wie chronische Dermatitis und Sklerodermie kommt es durch freiwerdende Bestandteile abgestorbener Mikrofilarien. Im Auge können entzündliche und degenerative Prozesse auftreten, die mit Erblindung enden können ("river-blindness"). In stark befallenen Gebieten West- und Zentralafrikas sind 4 bis 10% der Bevölkerung blind⁴⁴, insgesamt kommt die Onchocercose bei etwa 40 Millionen Menschen vor.

Für die Chemotherapie der Onchocercose stehen nur 2 Substanzen zur Verfügung, Diethylcarbamazin I und Suramin 8b.

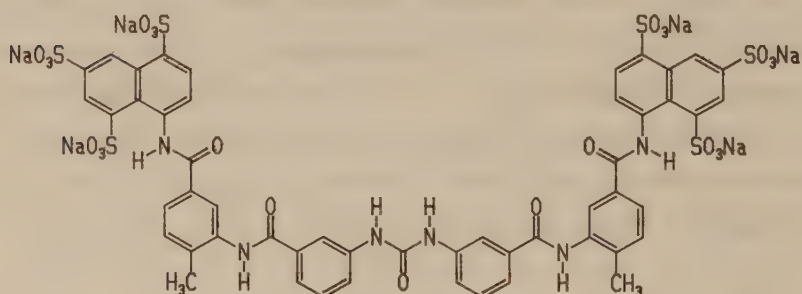


1947 wurden die bis dahin verwendeten hochtoxischen Antimon- und Arsenpräparate durch Diethylcarbamazin abgelöst²⁶. Mit Diethylcarbamazin gelingt es nur die Mikrofilarien abzutöten. Dabei können allerdings heftige allergische Reaktionen auftreten, die Schwere dieser sogenannten Mazzotti-Reaktion kann durch Gaben von Glucocorticoiden gemildert werden. Da die adulten Würmer nicht getroffen werden und nach HAWKING²⁰ auch nicht alle Mikrofilarien vernichtet werden, müßte diese Behandlung etwa alle 6 Monate wiederholt werden.

Im Tierversuch oder in ersten klinischen Prüfungen wurden auch andere Substanzen getestet²². Ähnlich wirksam wie Diethylcarbamazin gegen die Mikrofilarien von *O. volvulus* war das Breitbandantihelmentikum Mebendazol⁴⁹ II. Levamisol III zeigte nur eine mikrofilarizide Wirkung bei lokaler Anwendung am Auge³², war aber wirksam bei *W. bancrofti* und *B. malayi*³⁷.



Als Medikament mit Wirksamkeit auf die erwachsenen Würmer steht das Suramin **8b** zur Verfügung. Bei der Behandlung von mit Trypanosomen infizierten Menschen beobachtete 1947 VAN HOOFF⁷⁰ die Wirkung auf Makrofilarien. Suramin ist oral nicht wirksam, durch die hohe Dosierung (5 Wochen lang 1 g/Woche i.v.) können Kollaps- und Schockzustände bei der ersten Injektion sowie Schädigungen der Niere auftreten. Durch das Absterben der Filarien kommt es außerdem zu allergischen Reaktionen und tiefen Abszessen.



8b

Suramin wird durch seine Sulfonsäuregruppen stark an Serumproteine gebunden⁶⁵. Der verantwortliche biochemische Mechanismus für die filarizide Wirkung ist noch nicht vollständig geklärt. Es wird berichtet^{55,68}, daß Suramin in den Energiestoffwechsel von *O. volvulus*, der wahrscheinlich über anaerobe Glykolyse läuft, eingreift.

Lactatdehydrogenase und Malatdehydrogenase als isolierte Enzyme aus *O. volvulus* wurden durch Suramin gehemmt, so daß die Wirkung auf einer Blockade der Reoxidation von NADH, das beim glykolytischen Abbau entsteht, beruhen könnte⁶⁹. Andere Autoren berichten von einer Hemmung weiterer Enzyme aus verschiedenen Organismen wie Succinatdehydrogenase²⁷, Phosphorylasen⁵¹, RNA-Polymerasen²¹ und verschiedene ATPasen¹².

Die Wirkung von Suramin auf *Brugia pahangi* beruht nach In-Vitro- und In-Vivo-Untersuchungen von Howell^{28a} nicht auf einer Anreicherung in den Würmern. Er beobachtete Veränderungen der Feinstruktur des Darmepithels von Würmern, die aus mit Suramin behandelten Jirds (*Meriones unguiculatus*, Wüstenrennmaus) isoliert wurden. Auch gleichzeitige In-Vivo-Untersuchungen mit Trypanblau ergaben, daß sich bei diesen Würmern das Vorhandensein beider polyanionischer Verbindungen auf das Darmlumen beschränkt. Suramin wirkt in diesem Fall auf die Oberfläche des Darmepithels und nicht in erster Linie durch Enzymhemmung.



2 Problemstellung

Die vorliegende Arbeit ist im Rahmen des erwähnten WHO-Programms durchgeführt worden⁷². Ausgehend von Suramin **8b** als Leitsubstanz sollten suraminanaloge Verbindungen hergestellt werden mit dem Ziel Wirkstoffe zu erhalten, die im Vergleich zu Suramin eine bessere Wirkung gegen die Makrofilarien von *O. volvulus* haben.

Das symmetrische Suramin kann schematisch in folgende Bausteine zerlegt werden:

- 1) endständige Aminonaphthalintrisulfonsäure
- 2) Aminomethylbenzoesäure
- 3) Aminobenzoesäure
- 4) Harnstoffbrücke

Bei den bisher auf diesem Gebiet durchgeführten Arbeiten im Arbeitskreis sind zunächst Veränderungen der anionischen Endgruppen vorgenommen worden. Sie sind durch aliphatische Aminosäuren⁵⁶ und aromatische und araliphatische Phosphonsäureverbindungen²⁹ ersetzt worden. Werden die beiden aromatischen Aminobenzoesäuren durch Aminobiphenylcarbonsäuren⁷³ ersetzt, wobei sich Amino- und Carboxylgruppe nicht am gleichen Ring befinden, führt das zu einer Versteifung des Moleküls, sterische Einflüsse auf die biologische Wirkung können untersucht werden.

Suramin ist ein Wirkstoff, der zur Behandlung von Trypanosomen-Infektionen entwickelt worden ist. Auf diesem Gebiet gibt es sorgfältige Untersuchungen über Struktur-Wirkungs-Beziehungen (Fourneau¹³, Hawking²⁰).

Bei der filariziden Wirkung von Suramin ist über Struktur-Wirkungs-Beziehungen von Suraminanalogen nichts bekannt. Das überrascht nicht, denn über die Wirkung von Suramin gegen *O. volvulus* wurde erstmalig 30 Jahre nach der Entwicklung von Suramin berichtet.

Suraminanalogue standen für eine biologische Prüfung sicher nicht mehr zur Verfügung. Im Rahmen der Bearbeitung von Suraminanalogen sollte daher zunächst geklärt werden, ob für die filarizide Wirkung ähnliche Struktur-Wirkungs-Beziehungen gelten wie für die trypanozide Wirkung. Für diese sind die Methylgruppen essentiell. Ein Ersatz der Methylgruppen durch Wasserstoff führt zu einer starken Abnahme der Wirksamkeit (s. a. Tab. 2). Es wurde daher geplant, zunächst zu untersuchen, welchen Einfluß der Ersatz der Methylgruppen durch andere Substituenten auf die filarizide Wirkung hat. Die Methylgruppe sollte durch größere Alkylreste z.B. Ethyl-, durch ein Chlor- oder ein Fluoratom und durch die Trifluormethylgruppe ersetzt werden. Fluor ist das Halogen, dessen van-der-Waals-Radius dem des Wasserstoffs am nächsten kommt. Die sterischen Ansprüche sind so ähnlich, daß der formale Ersatz von H durch F als "isogeometrische Transformation" angesehen werden kann. Außerdem sollte die analoge Verbindung hergestellt werden, die zusätzlich zu der Methylgruppe in Position 4 je eine Methylgruppe in 2 und 6 besitzt.

Es hat sich häufig gezeigt, daß Teilstrukturen auch eine biologische Aktivität besitzen können. Daher sollten auch die Zwischenstufen und die zusätzlichen Harnstoffe vom Typ 5 in solchen Mengen hergestellt werden, daß die Verbindungen in einem ersten Screening auf ihre filarizide Wirkung untersucht werden können. Von jeder Testsubstanz sollten daher 5 g hergestellt werden. Die Substanzen sollten für die vorgesehene parenterale Applikation in wasserlöslicher Form vorliegen und möglichst mit Wasser neutrale Lösungen bilden. Beide Forderungen sollten von den Natriumsalzen erfüllt werden.

3 Biologische Prüfung

3.1 Anmerkungen

Onchocerca volvulus, der Erreger der menschlichen Onchocercose, läßt sich nicht auf kleine Versuchstiere übertragen. Bei der chirurgischen Entfernung von *Onchocerca*-Knoten (Nodulektomie) konnten Makrofilarien isoliert und lange Zeit in vitro am Leben erhalten werden⁵⁸. Für das Screening haben aber diese Arbeiten noch keine Bedeutung. Aus diesen Makrofilarien von *O. volvulus* wurden mehrere Enzyme isoliert. An diesen Enzymen wurde die Hemmwirkung mehrerer im Arbeitskreis Nickel synthetisierter suraminanaloger Verbindungen untersucht*. Dabei zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen den Enzymhemmungen und den filariziden Wirkungen bei In-Vivo-Untersuchungen im Tierversuch. Daher wird die biologische Prüfung am Kleintier mit verschiedenen Modellinfektionen durchgeführt. Da die verwendeten Filarienarten sich im Ansprechen auf Chemotherapeutika von den humanpathogenen Arten unterscheiden, ist es üblich das Screening an mehreren Tiermodellen durchzuführen. Die Infektion von Rindern mit *O. gibsoni* und *O. gutturosa* kommt dem Infektionsverlauf der menschlichen Onchocercose sehr nahe. In Australien ist diese Infektion zu einem Testsystem entwickelt worden⁶. An diesem Tiermodell können aus verständlichen Gründen nur Substanzen geprüft werden, die in anderen Kleintiermodellen aussichtsreich gewesen sind. Die biologische Prüfung ist aufwendig⁴⁴ und langwierig. Nach Infizierung und einer Inkubationszeit von ca. 10 Wochen werden die Testsubstanzen an mehreren aufeinanderfolgenden Tagen s.c. oder i.p. appliziert.

* Walter unveröffentliche Versuche

Durch Blutuntersuchung kann die Wirkung auf Mikrofilarien erkannt werden. Zum Nachweis der makrofilariziden Wirkung müssen die Versuchstiere seziert werden. Die Zahl der Makrofilarien wird mit derjenigen unbehandelter infizierter Kontrolltiere verglichen.

Die biologischen Prüfungen im Rahmen des Sonderprogramms der WHO sind unter der Leitung von Herrn Dr. D. Düwel in der Abteilung Helminthologie der Farbwerke Hoechst AG, Frankfurt, durchgeführt worden.

In den folgenden Tabellen sind die schon vorliegenden Ergebnisse der biologischen Prüfungen zusammengefaßt.

Tabelle 1

Liste der Substituenten

a*	H
b**	4-Methyl
c	4-Ethyl
d	4-i-Propyl
e	4-t-Butyl
f***	4-Phenyl
i	4-Fluor

a-f, i

* von Frau Ardanuy hergestellt

** Suramin

*** Dissertation H. Widjaja

3.2 Ergebnisse der biologischen Prüfung

Tabelle 2

Substanz	D.viteae/M.	L.carinii/S.	L.carinii/M.
	Mi /Ma	Mi /Ma	Mi /Ma
Nr.	a)	b)	c)

Nitro-

Verbind.

3a	-/-	-/-	-/+
3b	+/-	-/-	-/-
3d	t	-/-	-/-
3e	-/-	-/-	-/+
3f	t	-/+	-/+
3i	-/-	-/+	-/-
6a	+/-	-/-	-/+
6c	-/-	++/- t	-/-
6d	-/- t	-/-	-/+
6e	-/- t	-/- t	-/+
6f	-/-	-/+	-/(+)
6i	-/- t	-/++	++/+++

Amino-

verbind.

4a	-/+	-/-	-/-
4b	-/-	-/-	-/-
4c	-/- t	-/-	-/+ t
4d	-/- t	-/-	-/-
4e	-/-	-/-	-/+
4f	t	-/-	+/-
4i	-/- t	-/-	-/-
7a	-/+	-/-	-/-
7c	-/- t	-/-	-/-
7d	-/- t	-/-	-/+
7e	-/- t	-/+++	-/+
7f	t	-/+	-/(+)
7i	-/- t	-/-	++/++

Tabelle 2 Fortsetzung

Kleine

Harnstoffe

5a	-/++	++/+++	(+)/t
5b	-/-	-/-	-/-
5c	-/-	-/-	-/-
5d	-/-	-/-	-/+
5e	t	-/-	-/+
5f	t	+/-	-/-
5i	t	++/+++	++/+++

Große

Harnstoffe

8a	-/+++	-/+++	-/++
8b	(+)/+	+++ /+++	++/+++
8c	-/+	++/+++	-/+
8d	t	t	
8e	t	-/++	-/+
8f	t	-/++	-/+
8i	t	-/- t	-/- t

Wirkung gegen *Trypanosoma Brucei*/Maus MED mg/kg

8a 50

8b 3

Erläuterungen

a) *Dipetalonema viteae*/*Meriones unguiculatus*

b) *Litosoides carinii*/*Sigmodon hispidus*

c) *Litosoides carinii*/*Mastomys natalensis*

MED: minimal effektive Dosis, umgerechnete Werte aus
Angaben von Fournau¹³

t toxisch, bei der Standard-Dosis starben
die Tiere während der Versuchsdauer

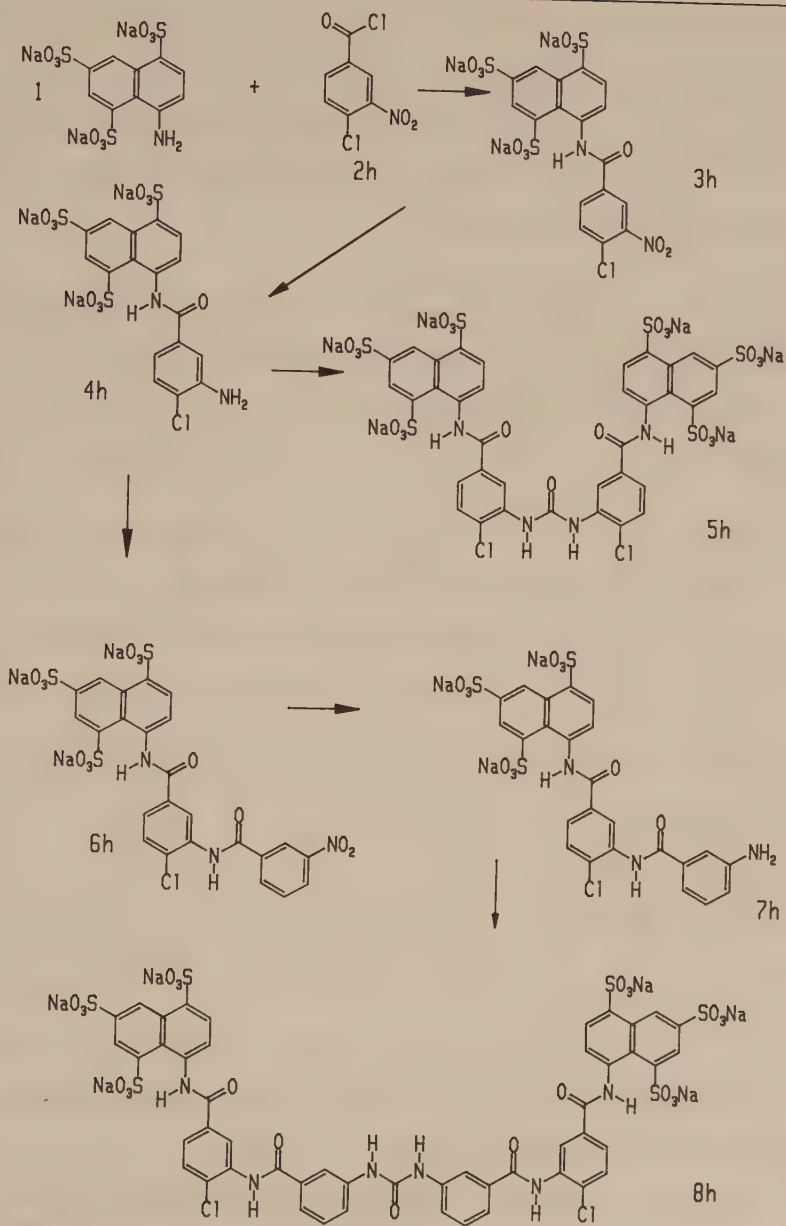
Mi Wirkung gegen Mikrofilarien

- keine Wirkung
- (+) Stagnieren der Mikrofilariämie
- + temporäre Reduktion der Mikrofilariämie
- ++ Rückgang der Mikrofilariämie
- +++ Sistieren der Mikrofilariämie

Ma Wirkung gegen Makrofilarien

- keine Wirkung
- (+) Makrofilarien ohne Bewegung
- + Makrofilarienzahl reduziert
- ++ Makrofilarien partiell in Fibrin eingebettet
- +++ Makrofilarien tot, entweder abgebaut
oder völlig in Fibrin

Für die trypanozide Wirksamkeit ist das Vorhandensein der Methylgruppen von entscheidender Bedeutung. Suramin **8b** ist bedeutend wirksamer als die Verbindung **8a**. Der Wirkung gegen Makrofilarien muß ein anderes, ähnliches Wirkprinzip zu Grunde liegen. Betrachtet man das Tiermodell mit der meisten Aussagekraft, *Dipetalonema viteae*/*Meriones unguiculatus*, so zeigen **8a**, **8b**, **8c** eine filarizide Wirkung. Alle anderen Substanzen besitzen keine Wirksamkeit oder sind toxisch. Von den drei wirksamen Harnstoffen ist die Verbindung **8a** am interessantesten, da sie die größte Wirkung gegen Makrofilarien besitzt, aber keine mögliche Wirkung gegen Mikrofilarien hat. **8a** wird inzwischen in dem erwähnten Tiermodell an Rindern getestet.



FORMELSCHEMA 1

4 Chemisch-Theoretischer Teil

4.1 Syntheseweg - Übersicht

Ausgangspunkt für die Synthese der suraminanalogen Verbindungen, die in dieser Arbeit beschrieben werden, waren bekannte Darstellungsmethoden des Suramins^{13,14}.

Formelschema 1 zeigt als Beispiel die Herstellung der Verbindung 8,8'-(Carbonylbis(imino-3,1-phenylencarbonylimino(4-chlor-3,1-phenylen)-carbonylimino))bis(1,3,5-naphthalintrisulfonsäure)-hexanatriumsalz **8h***. Die Synthese verläuft über folgende Stufen:

- 1.) N-Acylierung der 1-Naphthylamin-4,6,8-trisulfonsäure mit 4-Chlor-3-nitro-benzoylchlorid zur Verbindung **3h**.
- 2.) Reduktion der aromatischen Nitroverbindung **3h** zum Amin **4h**.
- 3.) N-Acylierung der aromatischen Aminoverbindung **4h** zu **6h**.
- 4.) Reduktion der Nitroverbindung **6h** zum entsprechenden Amin **7h**.
- 5.) Umsetzung der Aminoverbindung **7h** mit Phosgen zu dem symmetrischen Harnstoff **8h**

Außerdem Umsetzung des Amins **4h** zum Harnstoff 8,8'-(Carbonylbis(imino(4-chlor-3,1-phenylen)carbonylimino))bis(1,3,5-naphthalintrisulfonsäure)-hexanatriumsalz **5h**.

Die allgemeinen Syntheseschritte werden stellvertretend an Hand eines Derivates beschrieben. Eventuelle Abweichungen werden am Ende eines jeden Abschnittes gesondert erläutert.

* Nomenklatur nach Chemical Abstracts, Substance Index, **97** (1982)

4.1.1 Darstellung der Säurechloride

Allgemein werden Acylchloride durch Umsetzung mit einem anorganischen Säurechlorid hergestellt⁴⁵. Die Carbonsäure wird zum Beispiel mit Thionylchlorid gekocht.



TABELLE 3

R ¹	R ²	R ³	2	Lit.
H	C ₂ H ₅	H	c	9
H	C ₃ H ₇	H	d	3
H	C ₄ H ₉	H	e	62
CH ₃	CH ₃	CH ₃	g	36
H	Cl	H	h	38
H	F	H	i	28
H	CF ₃	H	k	

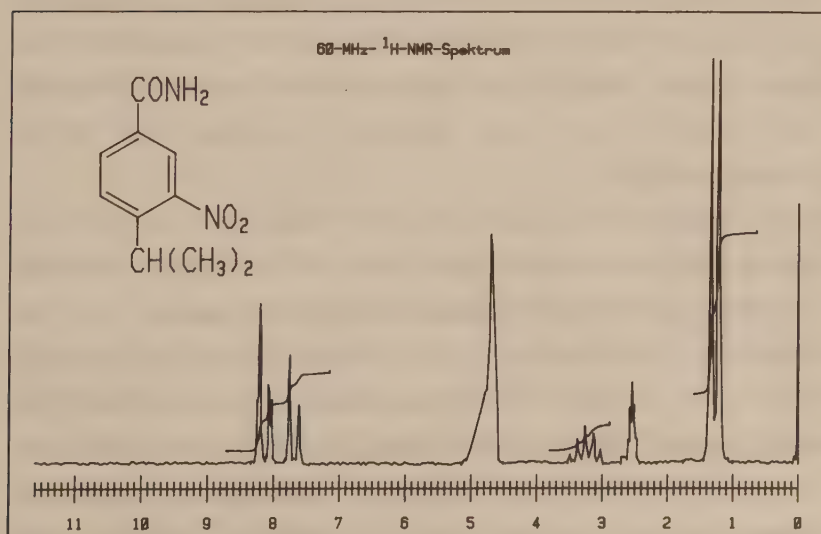
Es erwies sich als vorteilhaft, die Reaktion in einem inerten Lösungsmittel durchzuführen. Deshalb wurden die Carbonsäuren in Toluol suspendiert, unter Rückfluß auf 70-80°C erhitzt und tropfenweise mit Thionylchlorid versetzt. Durch Zusatz einer katalytischen Menge DMF⁴⁵ konnte die Umsetzung beschleunigt werden. Die Umsetzungen wurden in einer Apparatur durchgeführt die so gebaut war, daß das entstehende HCl und SO₂ in einer Vorlage mit 10 N NaOH absorbiert wurde (Abb.22). Eventuell entweichendes Thionylchlorid wurde hydrolysiert. Das Ausbleiben der Gasentwicklung im Ansatz zeigte das Ende der Reaktion an. Da sich die Säurechloride in Toluol besser lösen als die Carbonsäuren entstand im Laufe der Reaktion eine klare Lösung. Überschüssiges Thionylchlorid und das Lösungsmittel wurden im Wasserstrahlvakuum entfernt. Lösungsmittelreste wurden in der beschriebenen Vakuumapparatur (Abb.20) abdestilliert. Die sauren Gase, die nicht in der ersten Kühlfalle kondensierten, wurden durch KOH- Rotuli im nachgeschalteten U-Rohr absorbiert. Die so erhaltenen Produkte wurden nicht umkristallisiert, da eine teilweise Zersetzung zu befürchten war. Von den flüssigen Säurechloriden wurden **2c** und **2i** durch Destillation im Hochvakuum gereinigt. Zum Nachweis der entstandenen Säurechloride wurden die entsprechenden Säureamide hergestellt. Die analytischen Daten können dann mit denen der Literatur verglichen werden, soweit die hergestellten Verbindungen beschrieben worden sind.

In Abbildung 1 ist stellvertretend für die Säureamide das ¹H-NMR-Spektrum von **16** wiedergegeben. Bei 7,6 und 8,4 ppm sind die Signale für zwei mit D₂O+CF₃COOD austauschbare Protonen zu sehen.

Die Signale der drei aromatischen Protonen werden bei 7,72, 8,17 und 8,24 ppm registriert. Das Proton H-2 kommt bei tiefstem Feld als Dublett mit $J = 2$ Hz zur Resonanz. Das Signal des Protons H-6, bei 8,17 ppm zu erkennen, erscheint als Dublett mit $J = 8,2$ Hz. Zusätzlich wird das Signal durch Kopplung mit dem Proton H-2 aufgespalten ($J = 2$ Hz). Das Signal des Protons H-5 wird als Dublett mit einer für o- ständige Protonen typischen 3J -Kopplungskonstanten von 8,2 Hz registriert. Die sieben aliphatischen Protonen der Isopropylgruppe werden mit dem typischen Verteilungsmuster registriert. Die Kopplungskonstante beträgt 6,8 Hz.

Die massenspektroskopische Untersuchung zeigt den Molekülpeak m/z 208.

Abb. 1 ^1H -NMR-Spektrum von **16** ($\text{DMSO}-d_6$), $\text{D}_2\text{O}+\text{CF}_3\text{COOD}$



4.1.2 N-Acylierung von 1-Naphthylamin-4,6,8-trisulfonsäure-trinatriumsalz

Aufgrund von Erfahrungen im Arbeitskreis⁷³ werden die Acylierungen in einem stark gerührten Zwei-Phasen-System (Wasser/Toluol) durchgeführt, wobei das in Toluol gelöste Säurechlorid in Anteilen der wäßrigen Phase zugefügt wird. Neben der Acylierung läuft auch die Hydrolyse des Säurechlorids im wäßrigen Milieu ab. Der pH-Wert muß so gewählt werden, daß einerseits die Hydrolyse möglichst langsam abläuft, andererseits das Amin weitgehend unprotoniert vorliegt (pH nicht kleiner als 4). Weil bei beiden Reaktionen Protonen freiwerden, die den pH-Wert in den stark sauren Bereich verschieben würden, muß die Lösung gepuffert¹⁴ oder durch Zugabe einer Base neutralisiert werden. Durch Einsatz eines "pH-Staten" läßt sich der pH-Wert am besten regulieren. Der "pH-Stat" besteht aus einer Glaselektrode zur pH-Messung, einer automatischen Bürette und dem Titrator als Steuereinheit. Am Titrator wird der Soll-pH-Wert eingestellt. Das Steuergerät vergleicht ständig diesen Wert mit der Potentialdifferenz, geliefert von der Glaselektrode, und steuert davon abhängig den Schrittmotor der Bürette an. Während der Acylierung wird durch zudosierte Natronlauge der pH-Wert konstant gehalten.

Nach dieser Methode wurden Ansätze zwischen 1 und 100 mmol durchgeführt. Die Reaktion wurde dabei dc kontrolliert. Die durch Hydrolyse entstehenden Nitrobenzoesäurederivate wurden durch Extraktion in einer von Prof. Dr. P. Nickel entwickelten Apparatur (Methode 3) entfernt. In der geschlossenen Apparatur kann eine kontinuierliche Extraktion von wäßrigen Lösungen mit Ether oder anderen, mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmitteln vorgenommen werden.

Es wurde versucht den durch die Neutralisation bedingten hohen NaCl-Gehalt durch Eingießen konzentrierter Lösungen in Ethanol¹ oder durch Digerieren mit Methanol zu verringern. Ein Versuch der Reinigung nach dem Prinzip der umgekehrten Osmose wurde auch unternommen. Statt der bei der Wasseraufbereitung (Meerwasserentsalzung) verwendeten semipermeablen Membranen mit osmotisch wirksamer Beschichtung wurde eine Membran eingesetzt, die für Moleküle bis zu einer Molmasse von 100 durchlässig war (s.4.6:1). Die Ergebnisse waren aber nicht befriedigend, deshalb wurden die Substanzen durch Kationenaustausch gereinigt. Eine konzentrierte Lösung des NaCl-haltigen Produktes wurde über den stark sauren Kationenaustauscher gegeben. Na-Ionen wurden durch H-Ionen ersetzt, im Eluat lagen die freien Sulfonsäuren und HCl vor. Um einer teilweisen Hydrolyse der Verbindungen vorzubeugen wurde das Eluat sofort eingefroren. Um für die Gefriertrocknung eine möglichst große Oberfläche zu haben, wurde das saure Eluat in einem Rundkolben, der in einem -30°C kalten Methanolbad rotierte, eingefroren und anschließend getrocknet (7.3.6, 4.6.2).

Aus den freien Sulfonsäuren wurden wieder die Trinatriumsalze hergestellt.

In Abbildung 2 ist stellvertretend für die Gruppe der Acylierungsprodukte das ¹H-NMR-Spektrum von **3h** wiedergegeben. Das bei tiefstem Feld (12,86 ppm) mit D₂O+CF₃COOD austauschbare Singulett entspricht einem Säureamidproton. Elektronenziehende Gruppen (z.B. SO₃) verursachen eine Verminderung der Abschirmung, woraus eine paramagnetische Verschiebung (Tiefeldverschiebung) des Signals resultiert. Dieser Effekt ist in der Regel bei o-ständigen Protonen am stärksten ausgeprägt.

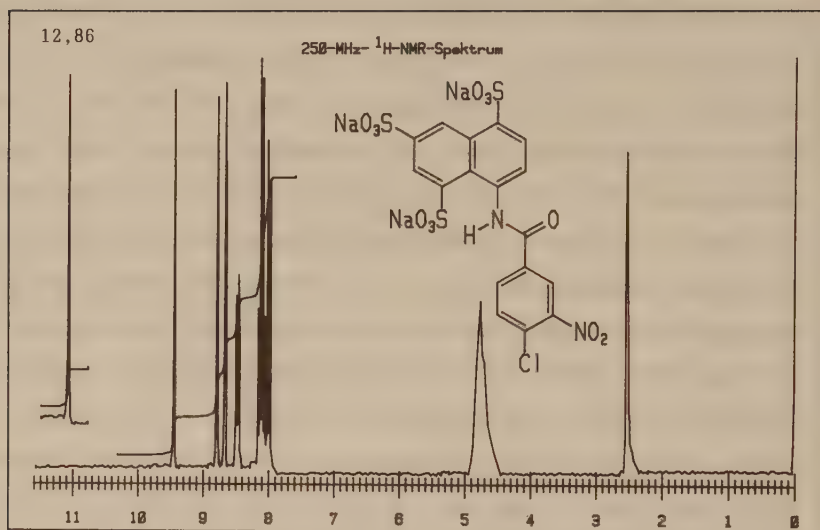


Abb. 2 ^1H -NMR-Spektrum von **3h** ($\text{DMSO}-d_6$)

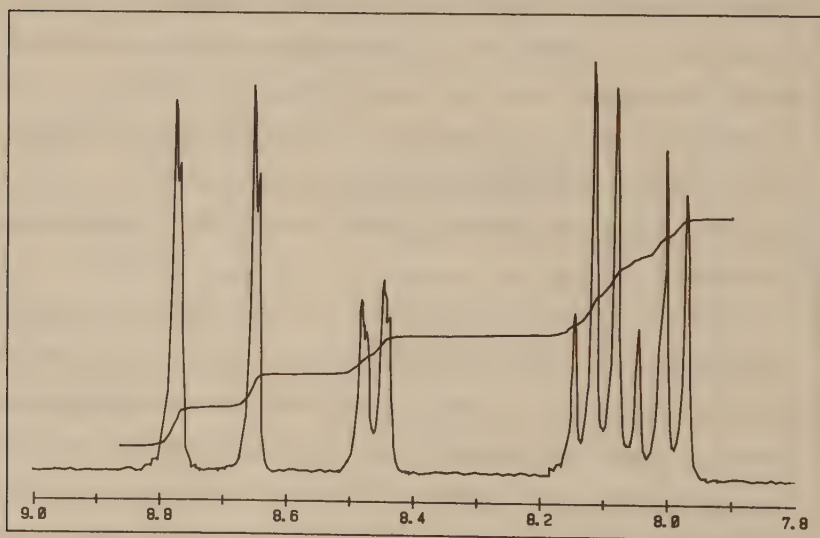


Abb. 2a ^1H -NMR-Spektrum von **3h** ($\text{DMSO}-d_6$), Spreizung

Das Proton H-2 der Naphthalintrisulfonsäure hat zwei SO_3 -Gruppen benachbart, es kommt daher bei tiefstem Feld (9,42 ppm) zur Resonanz. Das Signal für das Proton H-4 wird bei 8,63 ppm registriert. Die Signale der m-ständigen Protonen sind zum Dublett mit $J = 1,9$ Hz aufgespalten.

Zu beachten ist, daß die Integrale der beiden Protonen H-2 und H-4, die jeweils zwei elektronenziehende SO_3 -Gruppen als Nachbarn haben, bei normaler Aufnahmetechnik nach dem Fourier-Prinzip bei einem delay von 0 sec nur ca. 50% des zu erwartenden Wertes zeigen. Bei Aufnahme mit zusätzlicher Wartezeit (Relaxationszeit) mit einem delay von 4 sec werden bereits 75% des Wertes registriert.

Von den beiden restlichen Protonen hat das Proton H-6 in o-Stellung eine SO_3 -Gruppe und in m-Stellung eine NH-CO-Gruppe, die elektromenschiebend wirkt. Das Signal wird also bei höherem Feld registriert (8,11 ppm). Der elektronenschiebende Effekt wirkt sich auf o-ständige Protonen stärker aus, das Signal für Proton H-7 erscheint bei 8,04 ppm. Beide Signale sind zum Dublett aufgespalten mit der für o-ständige Protonen typischen 3J -Kopplungskonstanten von $J = 8,2$ Hz. Aufgrund von Lösungsmittelleffekten ist oft nur ein breites, intensives Singulett zu sehen, welches erst nach D_2O - bzw. $\text{D}_2\text{O} + \text{CF}_3\text{COOD}$ -Zugabe aufgetrennt wird.

Von den drei aromatischen Protonen des Benzoylrestes kommt das Proton H-2' bei tiefem Feld zur Resonanz (8,76 ppm). Die o-ständigen Protonen H-5' und H-6' werden jeweils als Dublett mit $^3J = 8,4$ Hz bei 7,97 und 8,44 ppm registriert. Letzteres ist durch die Kopplung mit dem m-ständigen H-2' aufgespalten⁷⁴ ($J = 2$ Hz), erkennbar auch im Signal für H-2'.

4.1.3 Reduktion der Nitrobenzamido-Verbindungen von 4.1.2

Eine Vielzahl von Methoden steht für die Reduktion von aromatischen Nitroverbindungen zur Verfügung³⁵. Da die in dieser Arbeit beschriebenen Nitro-Verbindungen alle sehr gut wasserlöslich sind, scheiden wegen erheblicher Schwierigkeiten bei der Aufarbeitung alle Verfahren, bei denen wasserlösliche Nebenprodukte entstehen, aus. Die Nitro-Verbindungen wurden bevorzugt katalytisch reduziert. Als Katalysator wurde Pd/C (10%) eingesetzt. Die Hydrierung erfolgte in ca. 3-8%igen Lösungen bei Raumtemperatur und Normaldruck unter magnetischem Rühren des Reaktionsansatzes (Methode 4). Nach beendeter Umsetzung wurde der Katalysator abfiltriert und das Filtrat zur Trockne eingeeengt. Bei Halogenverbindungen ist mit Problemen zu rechnen, denn Halogenatome werden von katalytisch aktiviertem Wasserstoff verhältnismäßig leicht abgespalten und zwar um so leichter, je höher ihre Atommasse ist. Fluoratom werden in aromatischer und aliphatischer Bindung nicht angegriffen. DUNKER⁸ beschreibt die problemlose Reduzierung von 4-Fluor-3-nitrobenzoesäure zur 3-Amino-4-fluorbenzoesäure mit Palladium als Katalysator. Anders war es bei der analogen Chlorverbindung **4h**. In Vorversuchen wurde festgestellt, daß ein nicht unerheblicher Anteil dehalogeniert wurde. Der Prozentsatz wurde durch Bestimmung des Chlorid-Gehalts vor und nach der Hydrierung ermittelt. Der Nachweis läßt sich auch aus dem ¹H-NMR-Spektrum des Verbindungsgemisches führen.

Beweisend sind für zwei Amidprotonen typische Signale, eins bei 12,51 und eins bei 12,71 ppm (Abb.3). Außerdem ist bei der enthalogenierten Verbindung das Signal des Protons H-5' zu einem Triplet mit $J = 8$ Hz aufgespalten, bedingt durch eine Kopplung mit den beiden o-ständigen Protonen H-4' und H-6'. Um eine Enthalogenierung während der Reduktion der Nitrogruppe zu vermeiden wurde Eisen-II-Chlorid als Reduktionsmittel eingesetzt.

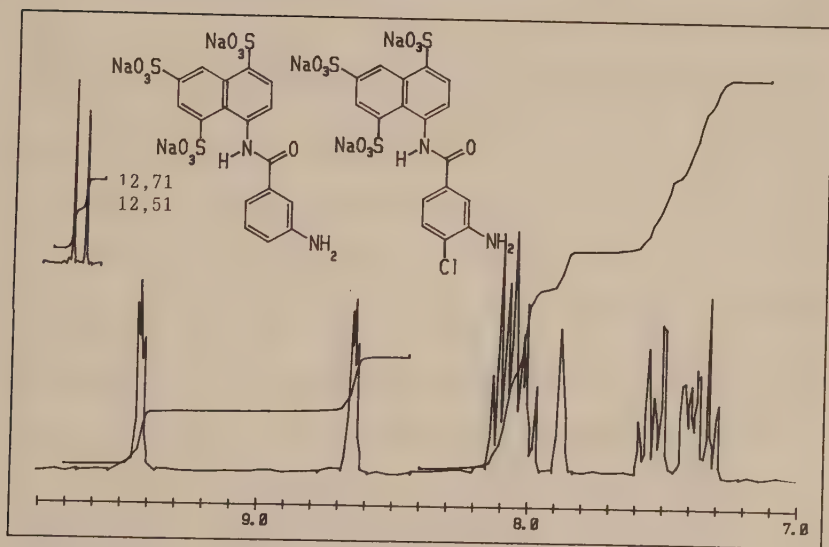


Abb. 3 ^1H -NMR-Spektrum von 4h-Cl + 4h ($\text{DMSO}-d_6$), Spreizung

Die Zahl der Fremdionen wurde nur durch das Fe-Kation erhöht, da Chlorid schon vorhanden ist. Außerdem ließ sich der Gehalt einer Fe-II-salzlösung schnell bestimmen, so daß der Überschuß nicht unnötig groß sein mußte. Der Gehalt der frisch hergestellten Fe-II-Lösung wurde mit Cer-IV-sulfat und Ferroin als Indikator bestimmt².

Die Fe-II-Lösung wurde bei pH 7 zur stark gerührten Lösung von **3h** getropft. Durch den "pH-Staten" wurde der pH konstant gehalten. Anschließend wurde der Ansatz auf pH 9 gebracht und filtriert. Das Filtrat wurde neutralisiert (pH 7) und zur Trockne eingengt. Um das Kochsalz zu entfernen wurde das Produkt über den Ionenaustauscher gegeben und das Eluat gefriergetrocknet (Methode 6).

Strukturbeweis

Das 250-MHz-¹H-NMR-Spektrum der Aminoverbindung **4h** (Abb.4) zeigt das Signal für ein Amidproton bei 12,51 ppm. Die Hochfeldverschiebung ist durch die Aminogruppe zu erklären, sie kompensiert einen Teil der elektronenziehenden Wirkung der Carbonylfunktion. Die Lage der Signale für die Protonen des Naphthalinrestes hat sich kaum verändert, H-2 erscheint bei 9,38, H-4 bei 8,60, H-6 bei 8,06 und H-7 bei 7,95 ppm. Der Ersatz der Nitrogruppe durch die Aminogruppierung macht sich am stärksten in der o-Stellung bemerkbar. Das Signal für das Proton H-2' erscheint um 1,3 ppm hochfeldverschoben bei 7,46 ppm. Die Protonen H-5' und H-6' kommen ebenfalls bei höherem Feld zur Resonanz, H-5' bei 7,28 und H-6' bei 7,35 ppm. Ein Signal für die austauschbaren Aminoprotonen ist bedingt durch den H₂O-Gehalt nicht zu erkennen.

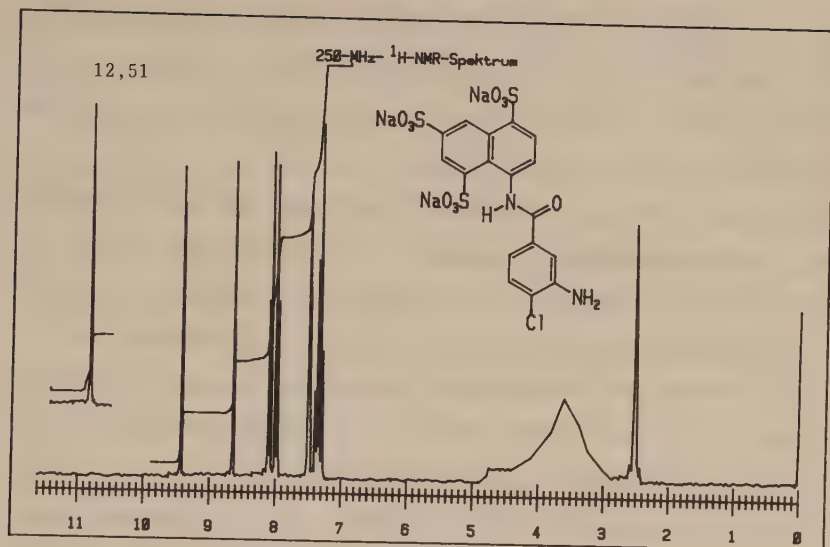


Abb. 4 ^1H -NMR-Spektrum von 4h (DMSO- d_6)

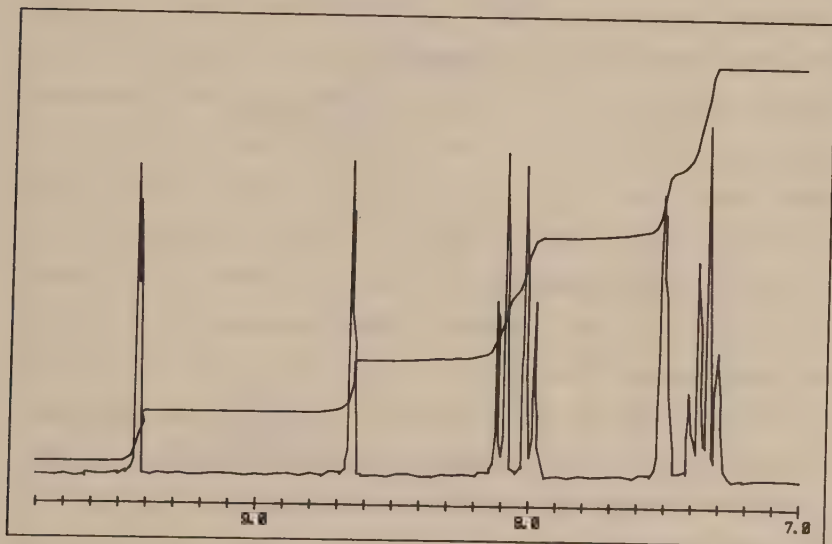


Abb. 4a ^1H -NMR-Spektrum von 4h (DMSO- d_6), Spreizung

4.1.4 N-Acylierung von (Aminobenzamido)-naphthalintrisulfonsäuren

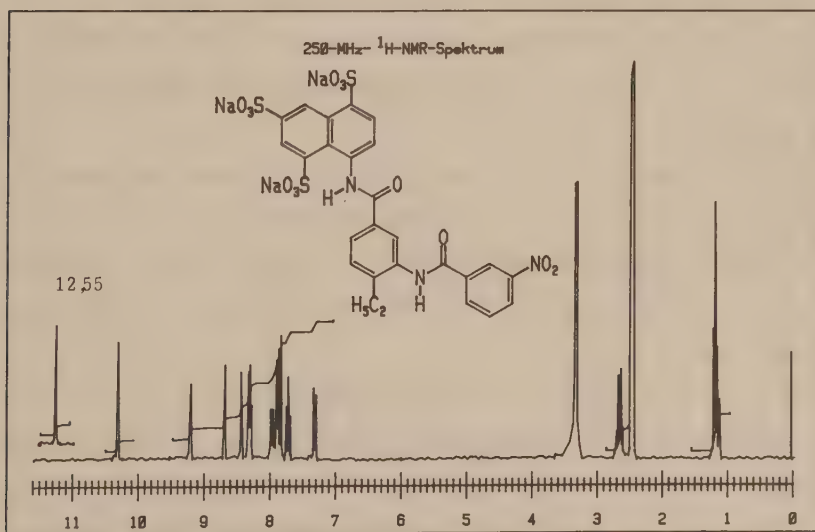
Die sich stellenden Probleme entsprechen den in Kapitel 4.1.2 beschriebenen, so daß auf eine genauere Beschreibung in diesem Abschnitt verzichtet werden kann.

Die Aminoverbindungen wurden alle nach der "pH-Staten" Methode mit 3-Nitrobenzoylchlorid acyliert. Die Umsetzungen wurden kontrolliert. Der hydrolysierte Überschuß, 3-Nitrobenzoesäure, wurde in der beschriebenen Extraktionsapparatur entfernt (Methode 3).

Die Strukturen der dargestellten Verbindungen lassen sich wieder durch ^1H -NMR-Spektroskopie beweisen. Stellvertretend wird das in Abb. 5 wiedergegebene 250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum von **6c** diskutiert. Für die stattgefundene N-Acylierung ist die Resonanz eines zweiten austauschbaren Arylamidprotons beweisend. Das bereits vorhandene Amidproton ($-\text{CONH}-1$) erscheint immer noch bei tiefstem Feld (12,55 ppm), das hinzugekommene Amidproton, ebenfalls $\text{D}_2\text{O} + \text{CF}_3\text{COOD}$ austauschbar, ist als Singulett bei 10,55 ppm zu erkennen. Die Signale für 11 Protonen werden aufgezeichnet, ihre Zuordnung kann durch das Aufspaltungsmuster und durch den Einfluß benachbarter Substituenten erfolgen. Die Lage der Signale für die Protonen des Naphthalinrestes hat sich kaum geändert: H-2 erscheint bei 9,34, H-4 bei 8,81, H-6 und H-7 als Dublett mit $J = 8,2$ Hz bei 8,00 ppm. Dagegen verschiebt sich die Lage der drei Protonen des trisubstituierten Benzolringes nach tieferem Feld, da der elektronenschiebende Effekt der Aminogruppe nicht mehr vorhanden ist. Das Proton H-2' gelangt bei 7,95 ppm zur Resonanz. H-5' und H-6' als o-ständige Protonen werden als Dublett ($J = 8,2$ Hz) bei 7,47 und 8,08 ppm registriert.

Von den Protonen des 1,3-disubstituierten Aromaten erscheint das Proton H-2" stark entschirmt durch die benachbarte Nitrogruppe und die Carbonylfunktion bei 8,59 ppm. Die Signale der Protonen H-4" und H-6" erscheinen als Dublett, $J = 8,2$ Hz, bei 8,44 ppm (Kopplung mit H-5"). Das Proton H-5" erscheint als Triplet bei 7,83 ppm mit $J = 8,2$ Hz. Die fünf aliphatischen Protonen der Ethylgruppe werden als Triplet und Quartett mit einer Kopplungskonstanten von $J = 7,5$ Hz registriert. Die endständige CH_3 -Gruppe kommt bei 1,2, die $-\text{CH}_2$ -Gruppe bei 2,68 ppm zur Resonanz.

Abb. 5 ^1H -NMR-Spektrum von 6c ($\text{DMSO}-d_6$)



4.1.5 Darstellung von 8-(3-(3-Aminobenzamido)-benzamido)- 1,3,5-naphthalintrisulfonsäure-trinatriumsalz

Die Amine wurden durch Reduktion der im vorhergehenden Kapitel beschriebenen Nitroverbindungen hergestellt. Die Nitroverbindungen wurden mit Ausnahme von **6h** katalytisch unter den im Abschnitt 4.1.3 erläuterten Bedingungen, also Raumtemperatur und Normaldruck mit Palladium als Katalysator, hydriert. Die Gewinnung der Produkte erfolgte nach Abfiltrieren des Katalysators durch Einengen des Filtrats zur Trockne. Wurden als Ausgangsverbindungen Rohprodukte mit hohem NaCl-Gehalt eingesetzt, erfolgte eine Reinigung durch Digerieren mit Methanol oder mit Kationenaustausch und Gefriertrocknung.

Die chlorhaltige Verbindung **6h** wurde wegen der befürchteten Abspaltung des Chloratoms mit Eisen-II-chlorid reduziert, dabei entsprachen die Bedingungen denen des Kapitels 4.1.3. Die Aufarbeitung des kochsalzhaltigen Rohproduktes erfolgte nach Methode 6.

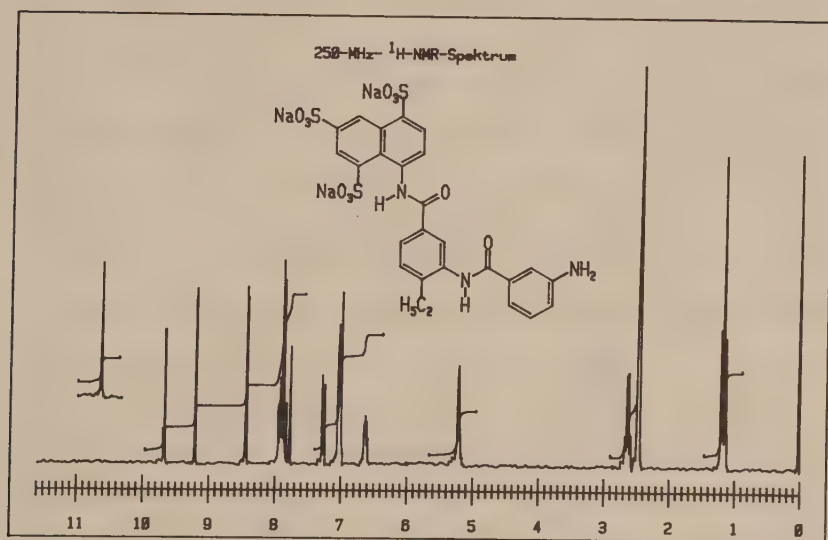
Strukturbeweis

Im ^1H -NMR-Spektrum (Abb.6) der Verbindung **7c** müßte die Reduktion der Nitrogruppe in **6c** eine Hochfeldverschiebung der Signale der Arylprotonen des zweiten Aromaten zur Folge haben, während sich die Abschirmung der anderen aromatischen Protonen kaum ändern sollte.

Die geforderte diamagnetische Verschiebung findet sich in der Resonanz des mit $\text{D}_2\text{O}+\text{CF}_3\text{COOD}$ austauschbaren Arylamidprotons -CONH-1' bei 9,86 ppm (gegenüber 10,55 ppm bei der Nitroverbindung). Die Signale der drei Protonen H-2'', H-6'' und H-5'' erscheinen als Multipllett zwischen 7,14 und 7,17 ppm (gegenüber 8,59, 8,44 und 7,83 ppm).

Das Multipllett bei 6,75 ppm ist dann dem Proton H-4" zuzuordnen. Die Resonanz für zwei austauschbare Aminoprotonen ist als breites Singulett bei 5,30 ppm zu erkennen. Die aliphatischen Protonen der Ethylgruppe werden nahezu an derselben Stelle registriert.

Abb. 6 ^1H -NMR-Spektrum von 7c (DMSO- d_6)



4.1.6 Synthese symmetrischer Harnstoffe

Bei der Synthese suraminanaloger Verbindungen ist der letzte Schritt die Verknüpfung von zwei identischen aromatischen Aminen über eine Carbonylgruppe. Im Rahmen der Suraminsynthese ist diese Umsetzung detailliert beschrieben^{13,14}. Phosgen wird direkt in eine gepufferte Aminlösung eingeleitet, deren pH-Wert durch Zusatz von Na_2CO_3 im Neutralbereich gehalten wird. Diese Methode hat wesentliche Nachteile. Bedingt durch den großen Phosgenüberschuß, der zur vollständigen Umsetzung gebraucht wird, enthält das Produkt erhebliche Mengen an NaCl und Na_2CO_3 . Die Abtrennung dieser Salze von den gut wasserlöslichen Produkten ist aufwendig. Die Messung des Phosgenverbrauchs ist im Prinzip mit einem Strömungsmesser durchführbar. Aber die Phosgenmenge, die im Reaktionsansatz verbleibt, kann schlecht abgeschätzt werden, denn das Phosgen wird in einem kräftigen Strom durch den Reaktionsansatz geleitet und strömt teilweise unzersetzt durch die Lösung und muß in nachgeschalteten Waschflaschen absorbiert werden. Eine Verringerung der eingesetzten Phosgenmenge kann dadurch erreicht werden, daß an Stelle des eingeleiteten Phosgens eine Phosgen-Toluollösung zugefügt wird. Auf diese Weise wird eine bessere Verfügbarkeit erreicht, es entstehen keine Verluste durch Entweichen. Aufgrund einer Gehaltsbestimmung der selbst hergestellten Lösung können quantitative Aussagen über die eingesetzte Phosgenmenge gemacht werden. Die Hydrolyse des Phosgens kann durch einen möglichst niedrigen Reaktions-pH-wert zurückgedrängt werden, durch Absenken des pH-Wertes auf 4 kann die Ausnutzung des Phosgens gesteigert werden, außerdem entsteht kein Carbonat.

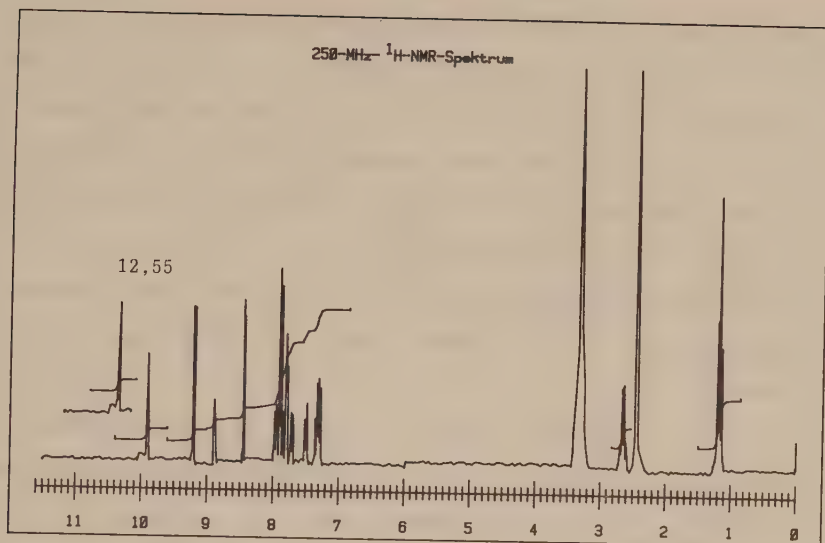


Abb. 7 ^1H -NMR-Spektrum von **8c** ($\text{DMSO}-d_6$)

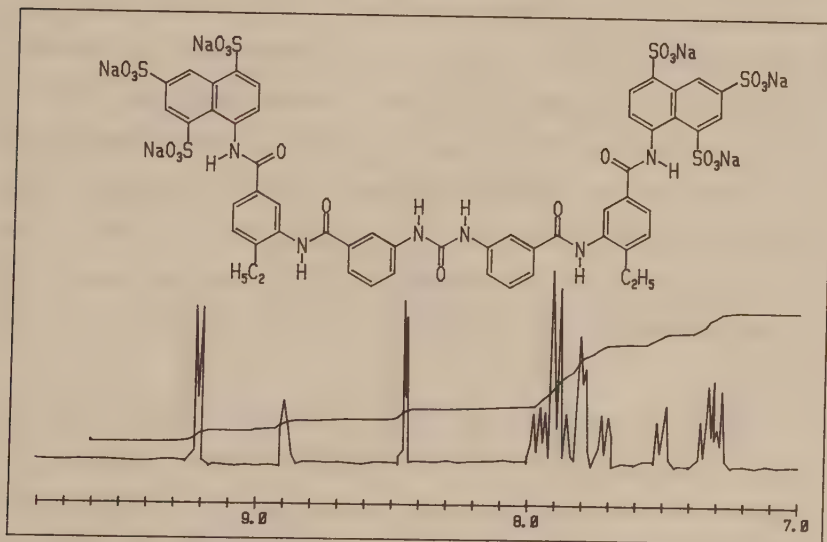


Abb. 7a ^1H -NMR-Spektrum von **8c** ($\text{DMSO}-d_6$), Spreizung

Die freiwerdenden Protonen, durch Reaktion und Hydrolyse, wurden durch Zugabe von 2 N NaOH neutralisiert mittels "pH-Staten" (Methode 1). Das Arbeiten mit dem toxischen Phosgen erforderte besondere Vorsichtsmaßnahmen. Durchgeführt wurden die Reaktionen in einer geschlossenen Glasapparatur, bestehend aus dem dickwandigen zylindrischen Reaktionsgefäß und einem Glasdeckel mit angeschmolzenen Normschliffen (Abb.21). Durch einen speziellen Spannverschluß wurden beide Teile hermetisch und fettfrei verbunden.

Nach dieser Methode wurden die direkten Suraminanaloga **8** hergestellt. Abbildung 7 zeigt das ^1H -NMR-Spektrum von **8c**, der Verbindung bei der die Methylgruppen des Suramins **8b** durch Ethylgruppen ersetzt sind. Beweisend für die stattgefundene Umsetzung ist die Resonanz der nach D_2O -Austausch nicht mehr festzustellenden Ureylenprotonen bei tiefem Feld, 8,61 ppm. Bei noch tieferem Feld sind die Signale der Amidprotonen bei 12,55 und 10,10 ppm zu sehen. Die Lage der Signale im Aromatenbereich hat sich nur für die Protonen des zweiten Ringes verändert. Durch Umwandlung der Aminogruppe zur Harnstoffbrücke erfolgt eine Entschirmung für die benachbarten Protonen, sie erscheinen alle tieffeldverschoben, am stärksten ist der Effekt bei dem Proton H-2" zu sehen.

Es sind auch Harnstoffe vom Typ 5 hergestellt worden. Amine vom Typ 4 wurden wie oben beschrieben mit Phosgen umgesetzt. Als Beispiel soll die Verbindung **5c** dienen. In dem ^1H -NMR-Spektrum (Abb.8) sind die Ureylenprotonen, kennzeichnend für die erfolgte Umsetzung, bei 8,58 ppm zu erkennen. Die verminderte Abschirmung hat hier zur Folge, daß das Proton H-2' bei 8,30 ppm zur Resonanz gelangt, gegenüber 7,28 ppm bei der Ausgangsverbindung **4c**.

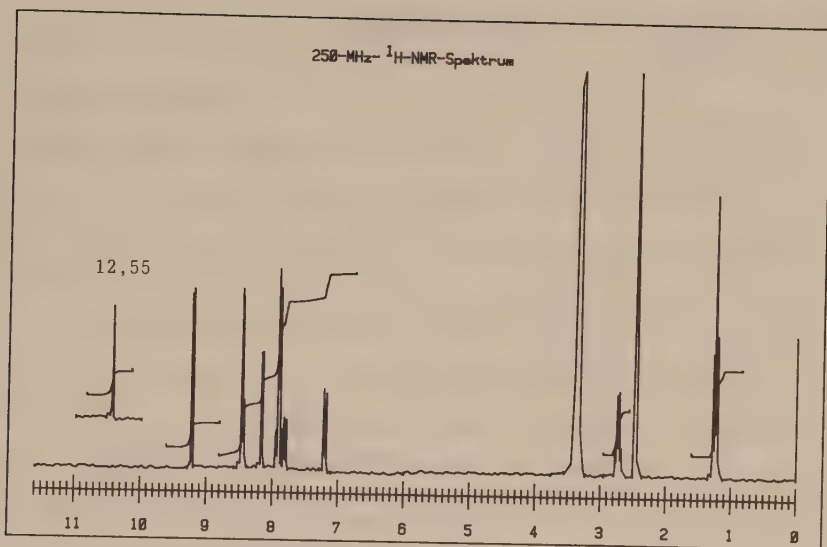


Abb. 8 ^1H -NMR-Spektrum von 5c (DMSO- d_6)

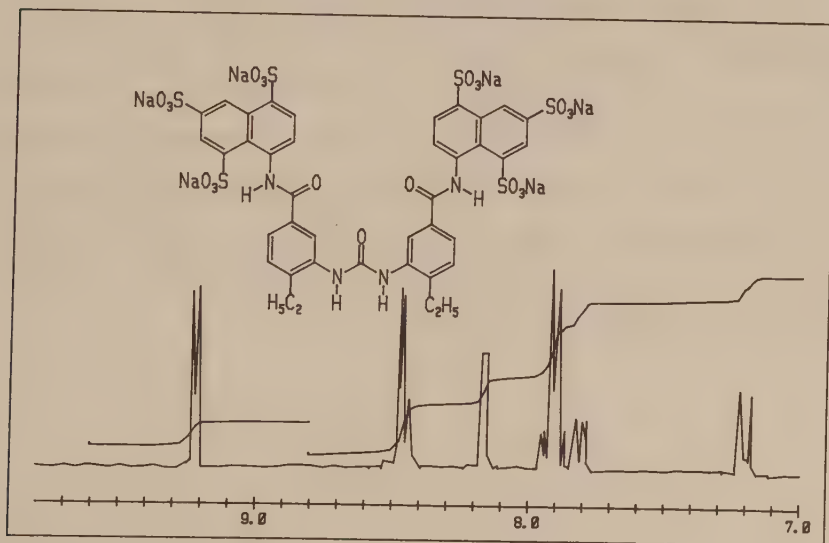


Abb. 8a ^1H -NMR-Spektrum von 5c (DMSO- d_6), Spreizung

4.2 Darstellung von 3-Nitrocarbonsäuren

In Kapitel 4.1.1 wird die Darstellung von Säurechloriden beschrieben, sie sind neben der Naphthylamintrisulfonsäure die Ausgangsprodukte der weiteren Syntheseschritte zur Darstellung der Suraminanaloga. Von den eingesetzten aromatischen Nitrocarbonsäuren ist nur die 4-Chlor-3-nitrobenzoesäure käuflich, die anderen mußten zunächst in ausreichender Menge hergestellt werden (Tabelle 4). Die Synthese dieser Zwischenprodukte war die Voraussetzung für die Darstellung der suraminanalogen Verbindungen.

Nach der von HOPF und VALKANS²⁸ beschriebenen Methode wurde 4-Fluorbenzoesäure mit einem Nitriergemisch aus HNO_3 (d 1,46) und H_2SO_4 (d 1,82) nitriert. Die eigene Ausbeute lag etwas unter der von den Autoren beschriebenen (86%), aber wesentlich über der von ROUCHE⁵² angegebenen Ausbeute von 50% (HNO_3 d 1,5; erhöhte Temperatur). In der Literatur⁵⁹ ist die Nitrierung von 4-Alkylbenzoesäuren mit HNO_3 (d 1,5) beschrieben, aber fehlende Angaben über Ausbeuten und die in Vorversuchen gemachte Erfahrung, das mit Nitriergemischen sehr leicht Dinitroprodukte entstanden, ließen die Anwendung von Kaliumnitrat in Schwefelsäure⁵⁹, da besser dosierbar, vorteilhafter erscheinen.

Die Nitrierung von 2,4,6-Trimethylbenzoesäure mit Kaliumnitrat in konz. Schwefelsäure verlief nicht befriedigend, es entstand kein einheitliches Produkt. Obwohl wiederum mit einer äquimolaren Menge Kaliumnitrat gearbeitet wurde; entstand schon Dinitroprodukt, obgleich noch Edukt im DC sichtbar war. Auch die Anwendung von Aluminiumnitrat in Acetanhydrid⁴⁸ brachte nicht den gewünschten Erfolg.

Aus diesem Grund wurde das von POWELL und JOHNSON⁴⁶ bei der Nitrierung von 1,3,5-Trimethylbenzol beschriebene Gemisch aus Salpetersäure, Acetanhydrid und Eisessig verwendet. Die Ausbeute war mit 67% nicht sehr hoch, lieferte aber reines Mononitroprodukt.

R ¹	R ²	R ³	Bez.	Lit.
H	C ₂ H ₅	H	9	9
H	C ₃ H ₇	H	15	3
H	C ₄ H ₉	H	17	62
CH ₃	CH ₃	CH ₃	19	36
H	Cl	H		
H	F	H	11	28
H	CF ₃	H	21	

TABELLE 4



4.3 Darstellung von 3-Nitro-4-trifluormethylbenzoesäure durch Nitrierung von CF₃-haltigen Aromaten

4.3.1 Syntheseweg - Übersicht

Im Formelschema 2 ist der Syntheseweg aufgezeichnet, auf dem versucht werden sollte 3-Nitro-4-trifluormethylbenzoesäure **21**, das trifluormethylhaltige Analoge der 4-Methyl-3-nitrobenzoesäure, dem entsprechenden Baustein im Suramin, zu erhalten. Da **28** nicht käuflich war, sollte die Herstellung auf dem aufgezeichneten Weg erfolgen. Aus käuflichem 2-Nitro-4-trifluoranilin sollte über das Nitril **23** das Benzamid **24** zugänglich sein. Durch Hydrolyse und Desaminierung kann **28** erhalten werden. Bei der Nitrierung von **28** ist kein einheitliches Produkt zu erwarten, deshalb sollte auch versucht werden einen elektronenschiebenden Substituenten in 2-Stellung einzuführen. Dieser sollte die Nitrierung in 5-Stellung begünstigen. Durch Acetylieren von **24** erhält man mit **25** und **26** solche angestrebten Verbindungen. Nach Abspaltung der Schutzgruppe und Desaminierung, bei **25** nach zusätzlicher Hydrolyse, könnte **21** erhalten werden. Es hat sich gezeigt, daß sich **21** nicht durch Nitrierung herstellen ließ.

4.3.1.1 Synthese von 2-Amino-4-trifluormethylbenzamid 24

Das bekannte Zwischenprodukt 2-Nitro-4-trifluormethylbenzonitril **23** sollte aus dem käuflichen 4-Chlor-3-nitrobenzotrifluorid **34** durch den Austausch des Chlorsubstituenten gegen eine Cyanogruppe in Rosenmund-von Braun-Synthese^{41,53} zugänglich sein. Solche Umsetzungen werden mit einem Überschuß (15-20%) Kupfercyanid in einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. Dimethylformamid¹⁵ durchgeführt. Bei der versuchten Umsetzung von **23** mit CuCN konnte im DC aber immer nur die Ausgangsverbindung nachgewiesen werden, auch wenn anstelle von Dimethylformamid Dimethylsulfoxid oder Chinolin eingesetzt wurde.

Ein anderer Weg zur Synthese von **24** ist die Einführung der Cyanogruppe mittels einer Sandmeyer-Reaktion. HAUPTSCHEIN beschreibt die Darstellung von **23** aus käuflichem 2-Nitro-4-trifluormethylanilin¹⁹ **32**. Diazotierungen von Nitroanilinen gelingen nur in sehr stark saurem Milieu. Die Umsetzungen von Diazoniumsalzen zu Nitrilen gelingt nur im neutralen oder basischen Milieu, daher muß der Ansatz neutralisiert oder das Diazonium-Salz isoliert werden, z. B. gefällt als Zinkat. Das Diazonium-Salz wurde als Tetrachlorzinkat der Sandmeyer-Reaktion zugeführt. Die Reaktion wurde in einem bei Methode 3 verwendeten Extraktionsgefäß durchgeführt, so daß 2-Nitro-4-trifluormethylbenzonitril **23** aus dem Ansatz durch kontinuierliche Etherextraktion gewonnen werden konnte.

Das Nitril **23** wurde in Methanol gelöst und unter Verwendung von Raney-Nickel hydriert⁵⁴. Bei der Hydrierung von 2-Nitrobenzonitrilen wird das Sauerstoffatom vom intermediär gebildeten N-Phenyl-hydroxylamin infolge vorübergehender Cyclisierung zum 3-Amino-1,2-benzoxazol auf die Cyangruppe übertragen⁵⁷ und man erhält unter milden Bedingungen das Amid **24**.

4.3.1.2 Darstellung von 2-Acetamido-4-trifluormethylbenzamid 25

Die Verbindung **25** wurde durch Umsetzung von **24** mit Acetanhydrid bei Raumtemperatur gewonnen.

Strukturbeweis

Im ^1H -NMR von **25** ist das bei 11,6 ppm mit $\text{D}_2\text{O}+\text{CF}_3\text{COOD}$ austauschbare Amidproton der Beweis für die stattgefundene Reaktion. Im Aromatenbereich finden sich die breiten Signale für zwei austauschbare Protonen. Von den drei aromatischen Protonen gelangt das Proton H-3 bei tiefstem Feld zur Resonanz. Das Signal für das Proton H-5 wird als Dublett ($J = 8,2 \text{ Hz}$) bei 7,46 ppm registriert. Zusätzlich wird das Signal durch Kopplung mit dem m-ständigen H-3 angespalten, diese Spaltung ist auch im Signal des Protons H-3 erkennbar. Das Proton H-6 wird bei 8,05 ppm als Dublett aufgenommen ($J = 8,2 \text{ Hz}$), unter dem Signal liegt noch das Signal für eines der austauschbaren Protonen. Nach $\text{D}_2\text{O}+\text{CF}_3\text{COOD}$ -Austausch ist das Verhältnis der Signale im Aromatenbereich 1:1:1. Die drei aliphatischen Protonen der Methylgruppe werden als Singulett bei 2,14 ppm registriert.

Im Massenspektrum der Verbindung **25** findet man den Molekülpeak bei m/z 246. Nach Abspaltung von $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}$ (m/z 204) und OH ergibt sich als Hauptfragment und Basispeak m/z 187. Durch Abspaltung von HCN aus der aromatischen Aminogruppe bildet sich das Fragment mit m/z 160, nach CO-Eliminierung folgt dann das Bruchstück m/z 132.

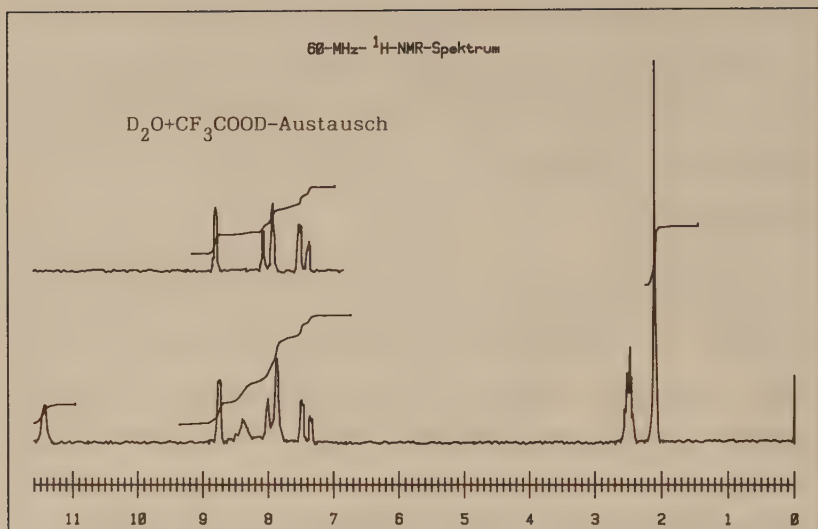


Abb. 9 ^1H -NMR-Spektrum von **25** ($\text{DMSO}-d_6$)

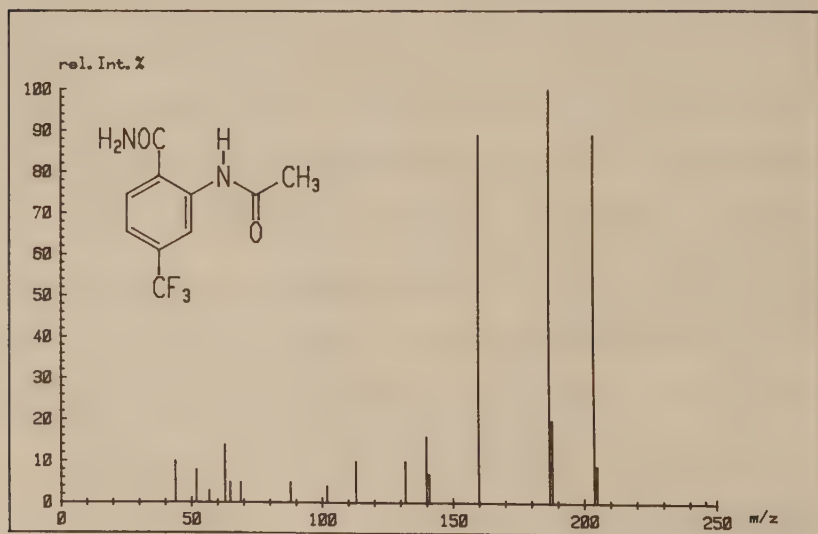


Abb. 10 Massenspektrum von **25** (100°C)

4.3.1.3 Hydrolyse und Desaminierung von 2-Amino-4-trifluormethylbenzamid 24

Aus dem Benzamid **24** wurde durch Erhitzen in Schwefelsäure 2-Amino-4-trifluormethylbenzoesäure **27** hergestellt. Die Desaminierung wurde zunächst an einer Modells substanz untersucht. Die reduktive Desaminierung^{40,24} von 2-Amino-4-trifluormethylbenzoesäure **27** zu 4-Trifluormethylbenzoesäure **28** ist, falls die Nitrierung von **25** oder **26** geglückt wäre, eine Modellreaktion. Nach Hydrolyse der Acetamide hätte sich eine Desaminierung angeschlossen. Das ¹H-NMR-Spektrum zeigt das erwartete AA'BB'-System bei 7,85 und 8,15 ppm. Im Massenspektrum von **28** ist der Molpeak bei m/z 190 zu erkennen. Als Hauptfragment und Basispeak ergibt sich nach OH-Abspaltung aus der Carbonylfunktion m/z 172. Anschließende CO-Eliminierung liefert m/z 144.

4.3.2 Nitrierung von CF_3 -haltigen Aromaten

Die aromatisch gebundene Trifluormethylgruppe ist sehr beständig. Der lockernde Einfluß der Phenylgruppe auf die Kohlenstoff-Fluor-Bindung kommt im Benzotrifluorid nicht zur Geltung, er wird durch die ungewöhnlich hohe Stabilität der CF_3 -Gruppe¹¹ überkompensiert. Von warmer konz. Schwefelsäure wird sie in die Carboxylgruppe umgewandelt. Die Hydrolyse zur Carboxylfunktion ist mit konz. Alkalilauge nur möglich, wenn eine ortho- oder para-ständige Hydroxygruppe vorhanden ist, steht sie in meta-Stellung erfolgt kein Angriff¹¹. Chlorierung, Bromierung, Nitrierung und Sulfonierung sind am aromatischen Ring möglich, ohne daß die Trifluormethyl-Gruppe angegriffen wird¹¹. Dabei erfolgt eine Substitution des Aromaten ausschließlich in m-Stellung zur CF_3 -Gruppe. Dieser starke m-dirigierende Einfluß der CF_3 -Gruppe kann einem elektronenziehenden Effekt zugeschrieben werden, der bei der m-Position am schwächsten ist; er kann durch die folgenden Resonanzformen⁵⁰ dargestellt werden.

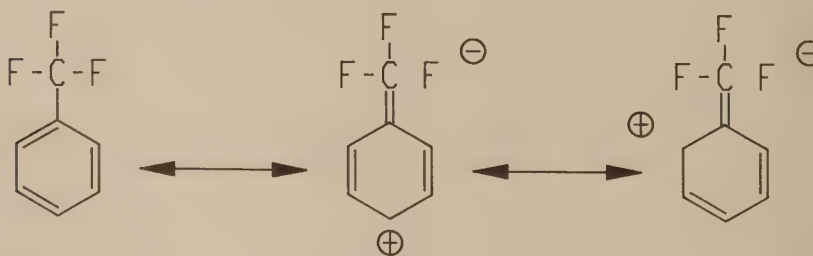


Abb. 11 Resonanzformen

Die Ausbildung von positiven Ladungsschwerpunkten ist die Erklärung dafür, daß neu eintretende Substituenten in die meta-Stellung zur CF_3 -Gruppe dirigiert werden, dieser m-dirigierende Einfluß der CF_3 -Gruppe könnte vielleicht durch weitere o- bzw. p-dirigierende Substituenten in 3-Stellung von Trifluormethylbenzol aufgehoben werden.

So beschreibt R.C.JONES, daß bei der Nitrierung von m-Jodbenzotrifluorid festes 2-Nitro-5-jodbenzotrifluorid abgetrennt werden kann. Die Nitrierung von m-Brombenzotrifluorid liefert 2-Nitro- und 4-Nitro-5-brombenzotrifluorid³³. Auf Grund dieser Befunde bestand eine berechtigte Hoffnung, daß **25** in o-Stellung zur CF_3 -Gruppe nitriert werden könnte.

4.3.2.1 Nitrierversuche

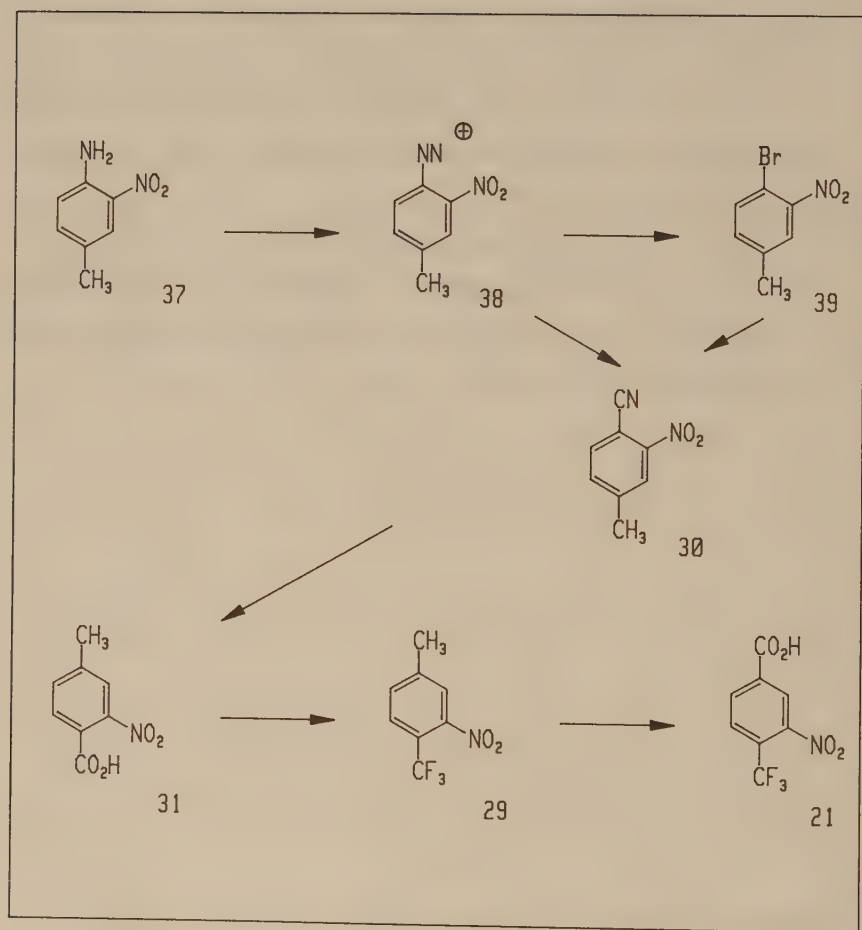
Es wurde erfolglos versucht 4-Trifluormethylbenzoesäure **28** mit der zur Nitrierung von aromatischen Carbonsäuren (s. Kap. 4.2) verwendeten Nitriermethode, KNO_3 und H_2SO_4 , zu nitrieren. Bei den Versuchen mit 2-Acetamido-4-trifluormethylbenzamid **25** wurde eine Verbindung erhalten, die nach Umkristallisieren aus Ethanol einen Schmelzpunkt von 185°C hatte. Erhitzte man diese 30 min. mit konz. HCl zum Sieden, erhielt man eine Substanz, deren Fleck im UV blau fluoreszierte. Das Produkt war identisch mit 2-Amino-4-trifluormethylbenzoesäure **27**, das durch Verseifen von **24** mit 50%iger H_2SO_4 hergestellt worden war. **25** war also nicht nitriert worden, sondern aus dem Benzamid war die Säure **26** entstanden. Aus der Titration in DMF mit 0,1 N KOH errechnet sich ein Äquivalentgewicht von 239,9 (Th. 247,2).

Im ^1H -NMR-Spektrum erkennt man im Aromatenbereich die Signale für drei Protonen, darunter 2 Dubletts mit der für o-ständige Protonen typischen Kopplungskonstanten ($J = 8,3 \text{ Hz}$). Im Signal für H-5 ist eine weitere Aufspaltung zu erkennen, bedingt durch die Kopplung mit dem m-ständigen H-3, in dessen Signal auch diese Anspaltung erkennbar ist. Im Massenspektrum ist der Molpeak m/z 247 zu sehen.

Eine Änderung der Reaktionsbedingungen nach beendeter Zugabe von $\text{KNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$, Erhöhung der Temperatur auf $40\text{--}50^\circ\text{C}$ für 6 Std., brachte keinen Erfolg. Auch der Ersatz der Schwefelsäure durch rauchende Schwefelsäure führte nicht zum Erfolg.

Eine Steigerung der Nitrierwirkung kann durch Einsatz von Gemischen aus rauchender Salpeter- und rauchender Schwefelsäure erfolgen. Die Anwesenheit von freiem Schwefeltrioxid ermöglicht das Abbinden des Reaktionswassers ohne Beeinträchtigung der Konzentration an Nitronium-Ionen. Versuche **25** und **26** unter diesen Bedingungen zu nitrieren waren nicht erfolgreich, ebenfalls erfolglos waren Versuche bei 40-50°C.

C.L.COON⁵ beschreibt die vielseitige Anwendung von Salpetersäure-Trifluormethylsulfonsäuregemischen zur Nitrierung von aromatischen Verbindungen. Auch dieser Versuch, **25** so zu nitrieren, führte nicht zu der gewünschten Substanz.



FORMELSCHEMA 3

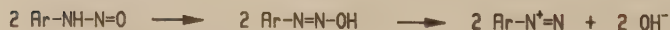
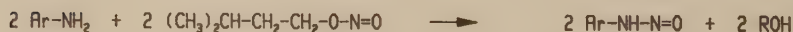
4.4. Darstellung von 3-Nitro-4-trifluormethylbenzoesäure durch Fluorierung

4.4.1 Syntheseweg - Übersicht

Nachdem es auf den im Formelschema 2 angegebenen Wegen nicht möglich war 3-Nitro-4-trifluormethylbenzoesäure **21** zu erhalten, wurde nach weiteren Synthesemöglichkeiten gesucht. Da die Erfahrungen gezeigt hatten, daß eine CF_3 -Gruppe die Reaktivität des Benzolringes zu stark herabsetzt, wurde die Einführung der CF_3 -Gruppe als letzter Substituent geplant. Formelschema 3 zeigt den Weg, der dazu eingeschlagen wurde. Die Einführung der CF_3 -Gruppe erfolgte durch Umwandlung der Carboxylgruppe in **31** mittels SF_4 , einem oft verwendeten Fluorierungsmittel. Obwohl die Handhabung des Schwefeltetrafluorids nicht unproblematisch ist, wird das Reagens häufig verwendet zumal bei reaktionsträgen Substraten. **31** war durch Verseifen des Nitrils **30** zugänglich. Dieses ließ sich aus käuflichem 4-Methyl-2-nitroanilin **37** in guter Ausbeute herstellen.

4.4.1.1 Synthese von 4-Methyl-2-nitrobenzonitril

4-Methyl-2-nitroanilin wurde diazotiert und wie unter 4.3.1.2 beschrieben in einer Sandmeyer-Reaktion⁷¹ zum Nitril **30** umgesetzt. Die Ausbeute lag bei diesem Verfahren aber mit 8% sehr niedrig. Daher wurde ein anderes Verfahren gewählt, bei dem zunächst nach einem neueren Verfahren von DOYLE, SIEGFRIED und DELLARIA⁷ in einer Eintopfreaktion 4-Brom-3-nitrotoluol hergestellt wurde. Hierzu wurde das Amin in Acetonitril gelöst und zu einer Suspension von Kupfer-II-bromid und Isoamylnitrit in Acetonitril getropft. Die Reaktion lief bei Raumtemperatur ab, der sich dabei entwickelnde Stickstoff konnte aufgefangen und gemessen werden. Das Ende der Umsetzung wurde durch den Stillstand der Gasentwicklung erkennbar. Der Mechanismus ist noch nicht eindeutig geklärt. Die Autoren behaupten, daß kein Cu-I-salz intermediär entsteht, so daß der Mechanismus nicht mit dem der Sandmeyer-Reaktion übereinstimmen kann⁷. Der Austausch des Broms gegen die Cyangruppe mit Kupfercyanid in Dimethylformamid durch Erhitzen auf 120°C verlief im Gegensatz zu **23** glatt und in hoher Ausbeute (84% ber. auf das eingesetzte Anilin).

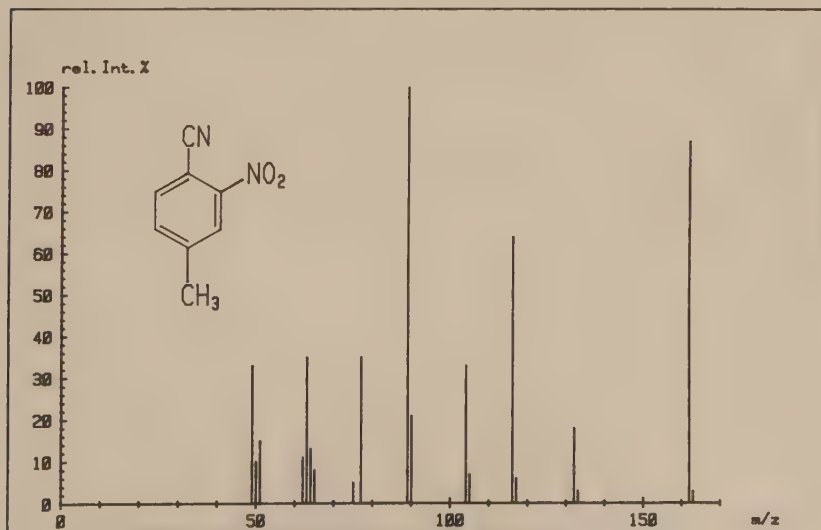


30 ist bekannt, aber es gibt keine spektralen Daten, daher hier angeführt. Einen spezifischen Beweis für die stattgefundene Reaktion liefert das IR-Spektrum, in dem eine Bande bei 2230 cm^{-1} , im charakteristischen Bereich der CN-Valenzschwingung⁴⁷, auftritt.

Von den drei aromatischen Protonen kommt das Proton H-3 bei tiefstem Feld zur Resonanz (8,19 ppm). Die o-ständigen Protonen H-5 und H-6 werden jeweils als Dublett mit $J = 7,8\text{ Hz}$ bei 7,73 und 7,99 ppm registriert. Die drei aliphatischen Protonen der Methylgruppe werden bei 3,21 ppm als Singulett registriert.

Im Massenspektrum von **30** wird der Molpeak bei m/z 162 aufgezeichnet. Der bevorzugte Abbauweg führt durch Abspaltung von -NO_2 zum Fragment-Ion m/z 116, die Fragmentierung erfolgt zum Teil nach Umlagerung der Nitrogruppe über das $M - \text{NO}$ -Ion mit m/z 132. Durch HCN-Abspaltung entsteht das Fragment mit m/z 89 (Basispeak).

Abb. 12 Massenspektrum von **30** (60°C)



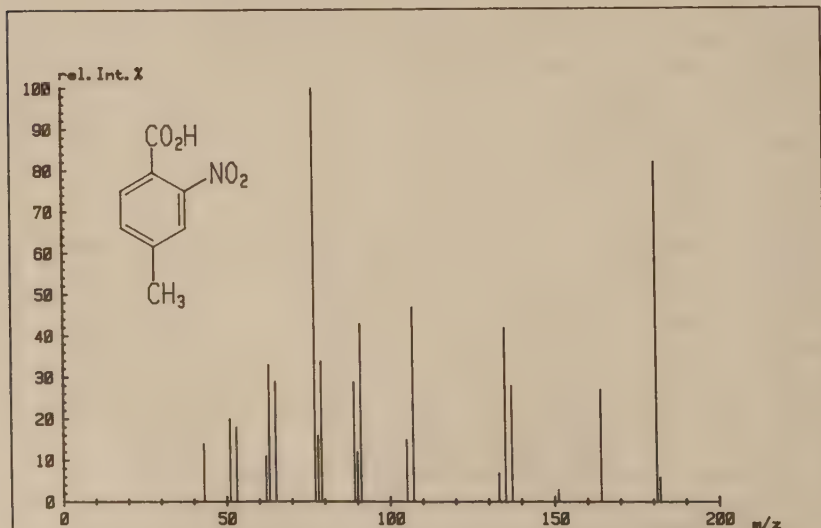
4.4.1.2 Darstellung von 4-Methyl-2-nitrobenzoesäure

Nitrile lassen sich im allgemeinen durch starke Basen oder konzentrierte Mineralsäuren²³ in die entsprechenden Säuren überführen. Durch Erhitzen von **30** in Schwefelsäure erhielt man in guter Ausbeute 4-Methyl-2-nitrobenzoesäure **31**.

Aus der Titration in DMF mit 0,1 N KOH errechnet sich ein Äquivalentgewicht von 176,1 (Th. 181,2). Im ^1H -NMR-Spektrum erkennt man im Aromatenbereich die Signale für drei Protonen, darunter 2 Dubletts mit der für o-ständige Protonen charakteristischen Kopplungskonstanten ($J = 7,8$ Hz).

Im Massenspektrum von **31** wird der Molpeak mit hoher Intensität bei m/z 181 aufgezeichnet. Ein Abbauweg führt durch Abspaltung von $-\text{NO}_2$ zum Fragment-Ion m/z 135.

Abb. 13 Masenspektrum von **31** (60°)



4.4.2. Darstellung von Aryl-trifluormethylgruppen

Zur Einführung der Fluoratome gibt es zwei grundsätzlich verschiedene Möglichkeiten.

1) Die Fluorierung auf einer frühen Stufe des klassischen Synthesewegs und eventuelle Modifizierungen der folgenden Schritte unter Beibehaltung des grundsätzlichen Konzepts.

2) Die Einführung des F-Atoms in das entsprechende Molekül am Ende des Synthesewegs.

Die zweite Methode ist vorteilhafter, wenn geeignete Fluorierungsmittel vorhanden sind. Daraus ergeben sich die Anforderungen an die Fluorierungsmittel, sie sollen eine hohe Selektivität und Effizienz besitzen. Es besteht die Möglichkeit am sp^3 -hybridisierten C-Atom Halogen gegen Fluor auszutauschen, z.B. mit SbF_3 ⁶⁴. Mit anderen Metallfluoriden, z.B. MoF_6 ¹⁶ ist es möglich eine Carboxylgruppe in die CF_3 -Gruppe umzuwandeln.

Daneben gibt es noch die Methode der Elektrofluorierung und der radikalischen F-Übertragung.

Zu den häufig verwendeten Fluorierungsmitteln gehören Schwefeltetrafluorid⁶⁶ und seine Analoge.

4.4.3 Synthese von Verbindungen mit einer CF₃-Gruppe durch Schwefeltetrafluorid

Läßt man eine Carbonsäure mit Schwefeltetrafluorid reagieren, so wird die Carboxylgruppe in eine Trifluormethylgruppe umgewandelt. Diese Umsetzung ist die allgemeinste und direkteste Methode zur Synthese von Verbindungen mit CF₃-Gruppen. Das Trifluorderivat läßt sich direkt aus der Säure darstellen, die Reaktion verläuft in zwei Schritten. Zunächst bildet sich das Acylfluorid, dann wird der Carbonylsauerstoff substituiert.



Der erste Schritt läuft gewöhnlich bei Raumtemperatur ab, während der zweite Schritt erhöhte Temperaturen erfordert¹⁶. Andere funktionelle Gruppen darunter auch die Nitrogruppe werden durch Schwefeltetrafluorid bei Temperaturen bis 160°C nicht verändert³¹.

Schwefeltetrafluorid SF₄, ist ein neuartiges und außerordentlich nützliches Reagens zur Synthese von CF₃-Gruppen. Seit 1954 ist seine chemische und physikalische Charakterisierung Gegenstand eingehender Untersuchungen. Sie haben gezeigt, daß SF₄ bemerkenswerte physikalische, strukturelle und chemische Eigenschaften aufweist⁶¹. In präparativer Hinsicht war die Entdeckung besonders wertvoll, daß SF₄ als spezifisches Fluorierungsmittel dienen kann¹⁶. Schwefeltetrafluorid besitzt etwa die gleiche Toxizität wie Phosgen, wie sich durch Prüfung der akuten Toxizität mittels Inhalationstest an Mäusen ergibt.

Da das Schwefeltetrafluorid sehr giftig ist und da es in Gegenwart von Feuchtigkeit leicht unter Bildung von Fluorwasserstoff hydrolysiert, erfordert das Arbeiten mit dieser Verbindung besonders strenge Vorsichtsmaßnahmen.

Schwefeltetrafluorid hydrolysiert rasch, kann aber in Glasapparaturen, die unter Vakuum gut getrocknet wurden, gehandhabt werden. Zur Aufbewahrung des Fluorids sind Bomben aus rostfreiem Stahl zu empfehlen; der Dampfdruck von SF_4 beträgt bei 25°C ungefähr 10 bar. Für Reaktionen mit SF_4 bei erhöhter Temperatur haben sich Autoklaven aus rostfreiem Stahl oder mit einer Hastelloy-C-Verkleidung bewährt. Eine Überbeschickung solcher Autoklaven ist zu vermeiden, damit bei erhöhter Temperatur keine zu hohen Überdrucke erzeugt werden.

Anmerkungen zur Durchführung der Versuche mit SF_4

Durch Anregung von Herrn Dr. G. Holzmann aus der massenspektroskopischen Abteilung des Fachbereichs Chemie wurden Kontakte zum Arbeitskreis von Prof. Dr. K. Seppelt geknüpft. Der Arbeitskreis arbeitet schon lange auf dem Gebiet der Fluorchemie und verfügt daher über die Erfahrungen mit den teilweise sehr aggressiven Reagentien. Außerdem verfügt der Arbeitskreis über die notwendigen Apparaturen. Mit den Erfahrungen der Mitarbeiter und den zur Verfügung gestellten Fluorierungsmitteln wurden im Institut für Anorganische Chemie die Versuche durchgeführt. Von den bewährten Apparaturen sind dann Nachbauten angefertigt worden (Abb.25), so daß die Aufarbeitung im Pharm. Institut erfolgen konnte.

Herrn K.-H. Ennulat, dem Glasinstrumentenmachermeister am Pharm. Institut, danke ich in diesem Zusammenhang für die Anfertigung der Glasapparaturen.

4.4.3.1 Darstellung von 4-Methyl-2-nitrobenzotrifluorid

Die Reaktionen mit SF_4 wurden in einem Roth Hochdruck-Laborautoklaven, Serie I Arbeitsvolumen 150 ml, durchgeführt. In Vorversuchen wurden in Anlehnung an beschriebene Umsetzungen¹⁸ die erforderlichen Bedingungen ermittelt. Der tarierte Autoklav mit der gutgetrockneten 4-Methyl-2-nitrobenzoesäure wurde nach Evakuieren über den Reaktionsrechen (Abb.25) in flüssigem Stickstoff abgekühlt. SF_4 wurde auf das Edukt aufkondensiert, durch Wiegen des tarierten Autoklaven konnte die eingesetzte Menge SF_4 gewogen werden. Nach Reaktionsende wurden das überschüssige SF_4 und gasförmige Nebenprodukte in eine mit flüssigem Stickstoff gekühlte Kühlfalle umkondensiert. Mit CFCl_3 als Lösungsmittel und internem Standard wurde ein ^{19}F -NMR-Spektrum aufgenommen¹⁷. Das Fluoratom hat einen Kernspin, so daß ^{19}F -NMR-Untersuchungen möglich sind. Der apparative Aufwand gleicht dem in der ^1H -NMR-Spektroskopie. Das ^{19}F -NMR-Spektrum zeigte Resonanzsignale für eine COF-Gruppe bei -35,5 ppm und bei 59,6 ppm für eine CF_3 -Gruppe. Die Umsetzung war also noch nicht vollständig gewesen, im Temperaturbereich 125-150°C konnte keine vollständige Umsetzung erreicht werden. Im DC war Edukt (es hatte nicht alles reagiert, bzw. das Säurefluorid war hydrolysiert⁶³), Produkt und ein weiterer Fleck, der mit der Front des Laufmittels mitlief, zu sehen. Nach Literaturangaben⁶⁶ sollen durch Zusatz von BF_3 die Umsetzungen mit SF_4 bei gleichen Temperaturen vollständiger ablaufen. Ein Ansatz bei 125°C mit aufkondensiertem BF_3 lieferte eine braunschwarze teerartige Masse, in der sich weder Edukt noch Produkt im DC nachweisen ließen. Ein ^1H -NMR-Spektrum zeigte keine Signale für aromatische Protonen mehr.

Weitere Versuche mit BF_3 bei niedrigeren Temperaturen wurden nicht gemacht, da Umsetzungen mit SF_4 durch Zusatz von Fluorwasserstoff katalysiert werden können¹⁸. Durch die damit verbundene Senkung der Reaktionstemperatur sollen Nebenreaktionen zurückgedrängt werden. Ferner werden häufig kürzere Reaktionszeiten und vollständigere Umsetzungen erzielt.

Nach Aufkondensieren von SF_4 wurde über einen Rechen aus Metall H_2F_2 aufkondensiert, da das Gas Glas angreift. Nach beendeter Reaktion wurde das Gemisch der gasförmigen Produkte in immer dieselbe Kühlfalle kondensiert. Die aggressiven und giftigen Gase (z.B. SOF_2) wurden durch Einleiten aus der auftauenden Kühlfalle in 10 N NaOH hydrolisiert.

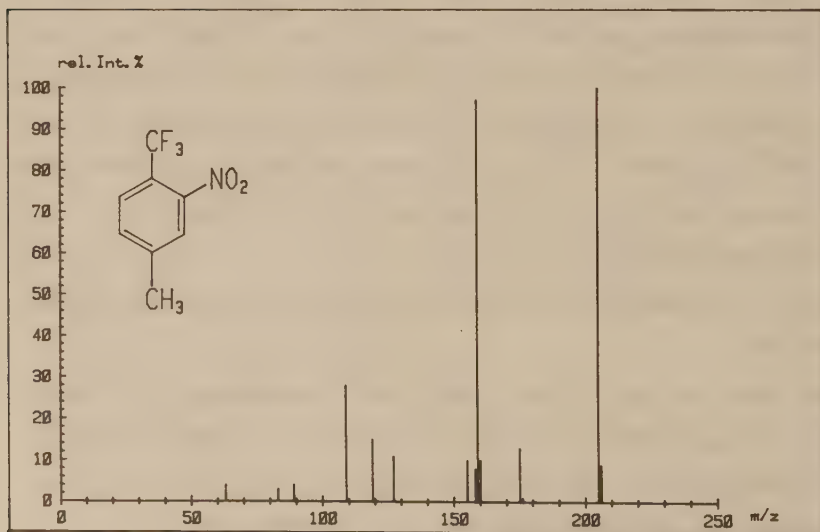
Bei 110°C war die Umsetzung vollständig, in einer sofort vermessenen Probe war keine COF-Gruppe nachweisbar. Die Reaktionstemperatur konnte bis auf 70°C gesenkt werden, die Reaktionszeit auf 6-7 Stunden. Der mengenmäßige Anteil des teerartigen Nebenprodukts konnte dadurch verkleinert werden, daß das Auftauen des auf -170°C gekühlten Autoklaven in einem Methanolbad innerhalb von 12 Std. von -70 auf 0°C erfolgte und erst anschließend das Erwärmen im Ölbad.

Durch Destillation im Hochvakuum mußte das Produkt gereinigt werden.

Im Massenspektrum von **29** (Abb.14) wird der Molpeak (= Basispeak) bei m/z 205 registriert. Durch Abspaltung von $-\text{NO}_2$ entsteht das Fragment-Ion m/z 159. Die Fragmentierung erfolgt zum Teil nach Umlagerung der Nitro-Gruppe über das M - NO-Ion m/z 173.

Im ^1H -NMR-Spektrum von **29** werden im Aromatenbereich die Signale von 3 Protonen aufgezeichnet. Die o-ständigen Protonen H-5 und H-6 werden jeweils als Dublett mit $J = 7,8$ Hz bei 7,48 und 7,72 ppm registriert. Das Proton H-3 gelangt bei 7,65 ppm zur Resonanz. Die Protonen der Methylgruppe werden als Singulett bei 2,5 ppm registriert.

Abb. 14 Massenspektrum von **29** (120°C)



4.4.4 Oxidation von 4-Methyl-2-nitrobenzotrifluorid zu 3-Nitro-4-trifluormethylbenzoesäure

Da aromatische Kerne im allgemeinen oxidativer Aufspaltung nur bedingt zugänglich sind, gelingt es verhältnismäßig leicht aliphatische Seitenketten aromatischer Kohlenwasserstoffe zur Carboxylgruppe zu oxidieren. Eine mit einem Benzolring verbundene CF_3 -Gruppe weist gegenüber Oxidationsmitteln eine hohe Stabilität⁶⁴ auf.

Kaliumpermanganat¹⁰ ist ein häufig verwendetes Oxidationsmittel. Über den Einsatz von Phasentransferkatalysatoren für Permanganat-oxidationen in Benzol-Wassergemischen ist berichtet worden²⁴. SALA und SARGET⁵³ beschreiben die Oxidation mit aus Kaliumpermanganat hergestelltem Tetrabutylammoniumpermanganat in Pyridin. Das Verfahren für das die Autoren hohe Ausbeuten angeben, wurde als Modellreaktion zur Oxidation von 3-Nitrotoluol ausprobiert. Die von den Autoren angegebenen hohen Ausbeuten für ähnliche Verbindungen konnten nicht erreicht werden. Aus diesem Grund wurde die Oxidation mit Natriumdichromat in Schwefelsäure³⁰ gewählt, außerdem war keine Bereitung eines Reagens erforderlich. Die Ausbeute lag bei 50%, aber ca. 30% Edukt ließen sich leicht wiedergewinnen. Auch bei verlängerter Reaktionszeit oder größerem Überschuß an Oxidationsmittel erhielt man keinen höheren Umsatz.

Aus der Titration von 3-Nitro-4-trifluormethylbenzoesäure **21** in DMF mit 0,1 N KOH (Methode T_2) ergab sich eine Äquivalentmasse von 234,0 (ber. 235,1).

Abbildung 15 zeigt das ^1H -NMR-Spektrum von **21**. Die entstandene Carboxylgruppe bewirkt eine Tieffeldverschiebung der Resonanzsignale. Der Effekt ist bei den o-ständigen Protonen am stärksten ausgeprägt. Das Proton H-2, das nun zur benachbarten $-\text{NO}_2$ -Gruppe in o-Stellung noch die $-\text{COOH}$ -Gruppe besitzt, gelangt 0,86 ppm verschoben bei 8,51 ppm zur Resonanz. Das Signal des Protons H-6, ein Dublett mit $J = 8,1$ Hz, wird um 0,67 ppm verschoben bei 8,39 ppm aufgezeichnet. Das Signal des m-ständigen Protons H-5 wird 0,47 ppm verschoben bei 8,19 ppm registriert.

Das Massenspektrum von **21** zeigt den Molpeak bei m/z 235. Die Abspaltung von $-\text{NO}_2$ führt zum Fragment-Ion m/z 189. Die Fragmentierung erfolgt zum Teil nach Umlagerung der Nitrogruppe über das $\text{M} - \text{NO}$ -Ion m/z 205.

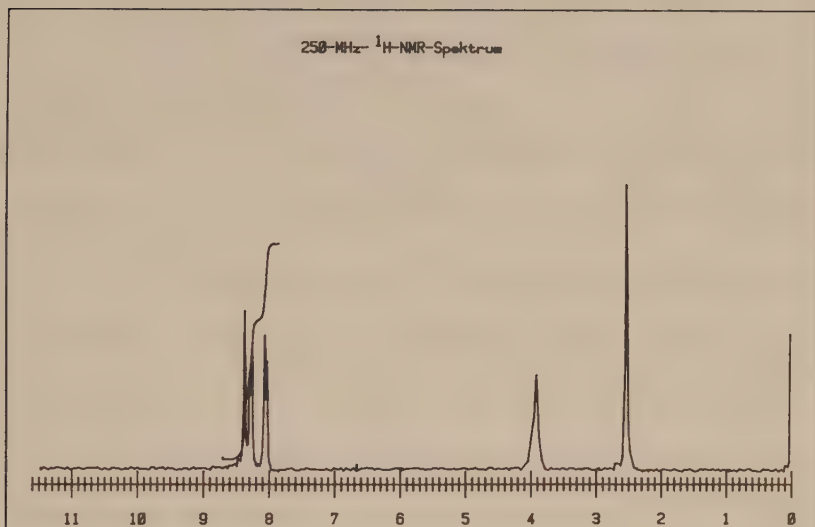
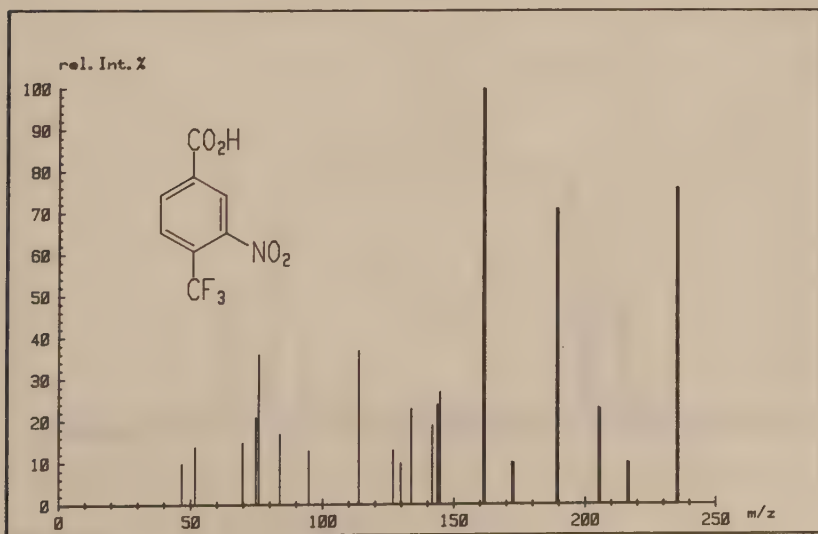


Abb. 15 ^1H -NMR-Spektrum von **21** (DMSO-d_6)

Abb. 16 Massenspektrum von **21** (35°C)



4.5. Synthese des CF₃-haltigen Suraminanalogen

4.5.1 N-Acylierung mit 3-Nitro-4-trifluormethylbenzoylchlorid

Durch Umsetzung von 1-Naphthylamin-4,6,8-trisulfonsäure-trinatriumsalz **1** mit dem Säurechlorid **2k** wurde 8-(3-Nitro-4-trifluormethylbenzamido)-1,3,5-naphthalintrisulfonsäure-trinatriumsalz **3k** erhalten (Methode 1). Aus dem Rohprodukt wurde durch Ionenaustausch und nachfolgende Gefriertrocknung das kochsalzfreie Sulfonsäurederivat gewonnen. Daraus wurde das Na-Salz hergestellt.

Für die stattgefundene N-Acylierung ist die Resonanz eines Amidprotons im ¹H-NMR-Spektrum beweisend. Das Signal des mit D₂O+CF₃COOD austauschbaren Amidprotons wird bei 12,99 ppm registriert. Über die Zuordnung der Protonen des Naphthalinrestes ist in Kapitel 4.1.2 berichtet worden. Von den Protonen des Benzoylrestes gelangt das Proton H-2' bei tiefstem Feld (8,79 ppm) zur Resonanz. H-5' und H-6' als o-ständige Protonen werden jeweils als Dublett mit J = 8,3 Hz aufgezeichnet.

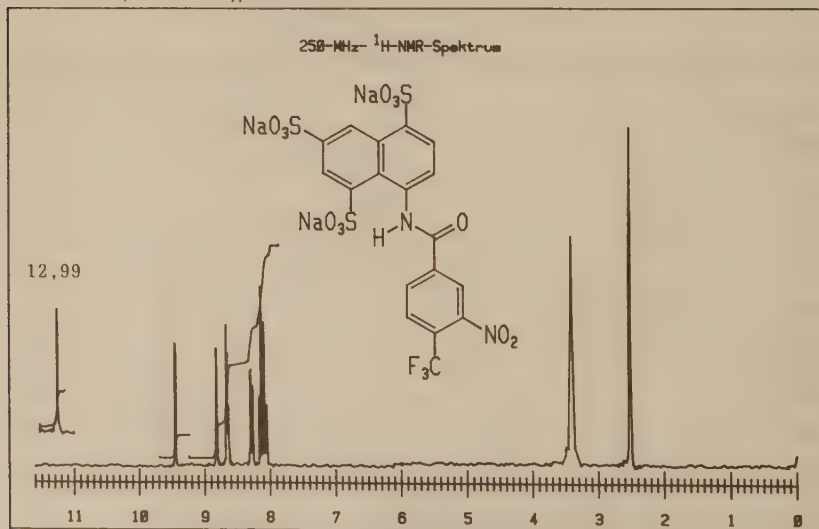


Abb. 17 ¹H-NMR-Spektrum von **3k** (DMSO-d₆)

4.5.2 Reduktion des Acylierungsproduktes 3k

Das Amin **4k** wurde durch Reduktion der im vorhergehenden Kapitel beschriebenen Nitroverbindung hergestellt. Die Nitroverbindung wurde unter den im Abschnitt 4.1.3 erläuterten Bedingungen hydriert, da bei katalytischen Hydrierungen die Trifluormethylgruppe erhalten bleibt¹¹.

Das 250-MHz-¹H-NMR-Spektrum von **4k** zeigt das Signal für ein Amidproton bei 12,62 ppm. Die Hochfeldverschiebung ist durch den Einfluß der Aminogruppe zu erklären, die einen Teil der elektronenziehenden Wirkung der Carbonylfunktion kompensiert. Ein Signal für die austauschbaren Aminoprotonen wird bei 5,75 ppm registriert. Die Hochfeldverschiebung macht sich am stärksten in der o-Position bemerkbar; das Proton H-2' wird im Bereich von 7,4 ppm aufgezeichnet.

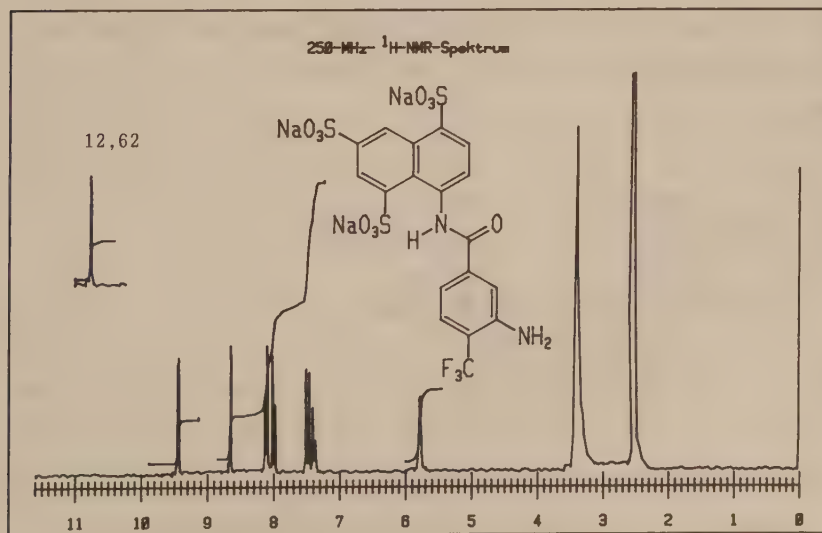
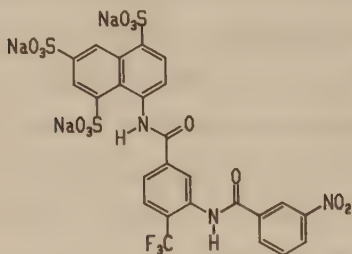


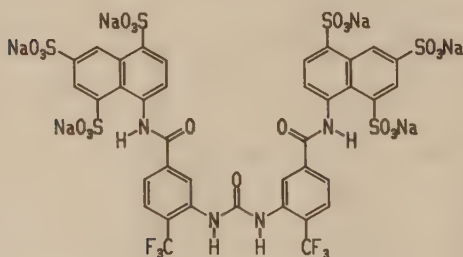
Abb. 18 ¹H-NMR-Spektrum von **4k** ($\text{DMSO}-d_6$)

4.5.3 Versuche zur N-Acylierung des Amins 4.5.2 und zur Synthese des Harnstoffs vom Typ 5

Die Aminoverbindung **4k** sollte unter den Bedingungen des Kapitels 4.1.4 mit 3-Nitrobenzoylchlorid acyliert werden. Es gelang aber noch nicht unter den erprobten Standardbedingungen das Amin zu acylieren. Auch nach portionsweiser Zugabe bis zum fünffachmolaren Überschuß des Säurechlorids war im DC nur Edukt zu sehen.



Ebenso wie die Acylierung war die Umsetzung des Amins zum "kleinen" Harnstoff **5k** erfolglos. Trotz eines zweifachmolaren Überschuß an Phosgen war im DC nur ein Schatten in Höhe des Substanzflecks für Harnstoffe im Fließmittel 1. zu sehen, hRf-Wert 25.



Eine Erklärung des veränderten Reaktionsverhaltens aufgrund von sterischen Hinderungen ist auszuschließen. Der van-der-Waals-Radius des Fluors beträgt 1,35 Å gegenüber 1,1 Å von Wasserstoff. Außerdem ist es gelungen das Amin **4e**, das am benachbarten C-Atom eine t-Butyl-Gruppe besitzt, zu acylieren. Der Grund ist in dem starken elektronenanziehenden Effekt der Trifluormethyl-Gruppe zu suchen, durch den die Basizität des Amins stark herabgesetzt wird. Die Titration von 2-Methylanilin in Acetonitril mit 0,1 N Perchlorsäure gelang. Es war aber nicht möglich die analoge CF₃-haltige Verbindung 2-Trifluormethylanilin unter diesen Bedingungen zu titrieren. 2-Nitroanilin, das ebenfalls eine elektronenziehende Gruppe o-ständig zur Aminofunktion besitzt, konnte auch nicht unter den Bedingungen titriert werden. Die schwache Basizität erfordert eine Acylierung im wasserfreien Milieu, ein Versuch zur Acylierung von in Toluol suspendiertem **3b** mit Nitrobenzoylchlorid führte nicht zum Erfolg. Bei dieser Versuchsdurchführung besteht aber noch die Möglichkeit, daß aufgrund der geringen Löslichkeit des Eduktes eine vollständige Reaktion nicht stattgefunden hat. Bei der Wahl anderer Lösungsmittel scheidet nach schlechten Erfahrungen im Arbeitskreis durch Frau Ardanuy Dimethylformamid aus. Auch müssen die Probleme der anschließenden Aufarbeitung berücksichtigt werden. Aussichtsreich könnten Versuche mit Hexamethylphosphortriamid (HMPT) sein. Nach Reaktionsende würde der Ansatz mit Wasser versetzt, aus diesem Gemisch ließe sich HMPT extrahieren und das Produkt bliebe in der wäßrigen Phase zurück.

4.6 Reinigung der suraminanalogen Verbindungen

4.6.1 Umgekehrte Osmose

Eine Abtrennung des Kochsalzes von den suraminanalogen Verbindungen nach dem Prinzip der umgekehrten Osmose wurde mit der Filtrationszelle GH 100 - 200 der Firma Berghof (Abb.19) durchgeführt. Der für die Filtration notwendige Druck wurde mit einer HPLC-Pumpe (Waters Mod. M 6000 A) erzeugt. Als Filter wurden Membranfilter vom Typ BM 1 (durchlässig für Moleküle bis zu einer Molmasse von 100) verwendet.

Die asymmetrischen Membranen wurden auf Tyvec-Papier gelegt und auf der Membranträgerplatte eingespannt. In die so vorbereitete Zelle wurde die Lösung, 200 ml, der zu reinigenden Substanzen (**6h** und **7h**), NaCl-Gehalt ca. 2%, filtriert. Mit der Pumpe wurde dann Wasser durch die Zelle gedrückt. Bei einer Leistung von 2 ml/min stieg der Druck auf 58 bar, wurde die Fördermenge erhöht, stieg der Druck schnell auf 150 bar und die Dichtungen der Kammer wurden auseinandergedrückt. Bei einer Pumpleistung von 2 ml/min enthielt das Eluat 1 mg NaCl/5 ml. Für die Aufarbeitung der größeren Ansätze, die mehrere Gramm NaCl enthielten, wäre die Filtration sehr zeitaufwendig. Hinzu kam, daß die Membranen sich trotz Rühren der Lösung schnell zusetzten und sich durch $\text{Fe}(\text{OH})_3$ braunfärbten. Nach ca. 2 l Eluat mußte die Membran gewechselt werden, da der Innenwiderstand zu groß wurde und entweder die Verbindungen nicht mehr hielten oder durch den eingeschalteten Druckbegrenzer die Pumpe abgestellt wurde.

Diese Erfahrungen mit der Methode, die sicher nur von der Unzulänglichkeit des apparativen Aufbaus abhängig waren, ließen die inzwischen gut funktionierende Reinigung über Kationenaustausch und Gefriertrocknung vorteilhafter erscheinen.

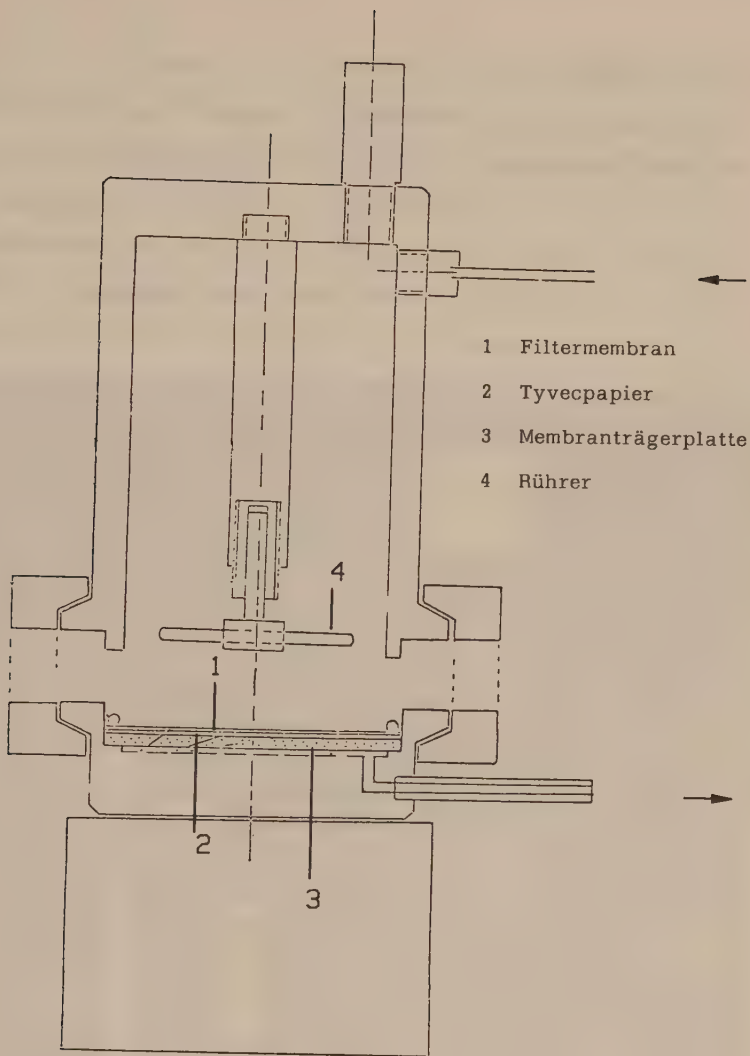


Abb. 19 Filtrationszelle, Firma Berghoff

4.6.2 Gefriertrocknung

Die Gefriertrocknung beruht auf der Tatsache , daß über Eis auch bei tiefen Temperaturen ein nennenswerter Dampfdruck herrscht. Aus dem Eis gehen ständig Wassermoleküle in den Dampfraum über und umgekehrt. Werden die im Dampfraum befindlichen Moleküle abgeführt, so nimmt die Masse des Eises durch Sublimation ab. Diese kann dadurch gesteigert werden, daß der auf dem Eis liegende Dampfdruck vermindert wird und indem man so viel Energie zuführt wie zum Übergang des Wassers von fest nach gasförmig benötigt wird (Sublimationswärme). Damit sind die wesentlichen Parameter festgelegt.

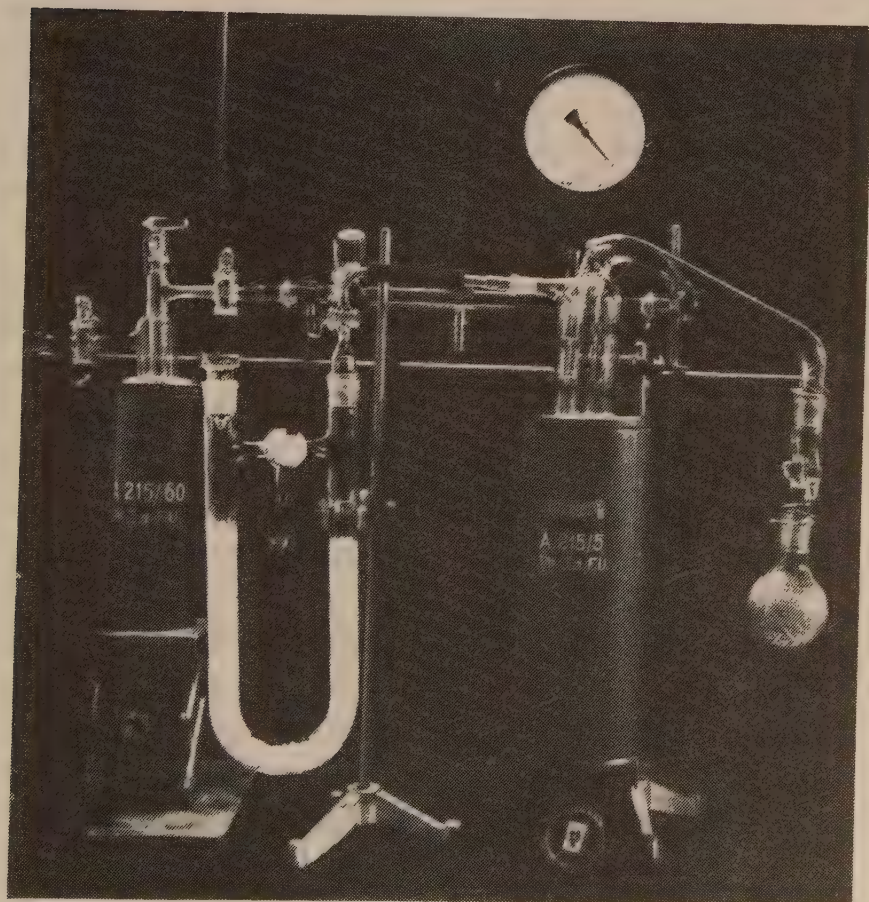
Das eingefrorene Gut befand sich in einer Vakuumapparatur (Vak. einer Ölpumpe, ca. 0,4-0,1 Torr). Die dem Gut entzogene Verdampfungswärme wurde durch ein Wasserbad nachgeliefert. Der über dem Eis liegende Wasserdampf wurde in einer mit flüssiger Luft gekühlten Kühlfalle kondensiert. Um eventuell nicht kondensierte HCl zu binden, schloß sich an die Kühlfalle ein mit KOH-Rotuli gefülltes U-Rohr an. (Abb.20)

Die Hauptschwierigkeit der Gefriertrocknung liegt in der Einstellung der Wärmezuführung, weil die Sublimationszone umgeben ist von trockenem, porösem, also gut isolierendem Material und schlecht wärmeleitendem Eis.

Die zweite Schwierigkeit ist die Aufrechterhaltung des Wasserdampftransportes durch die immer länger werdenden Porenkanäle, was nur durch genügend großes Dampfdruckgefälle von der Sublimationszone zu der trocknenden Oberfläche des Gutes bewirkt werden kann.

Um die letzten Reste HCl zu entfernen wurde anschließend im Exsikkator über KOH-Rotuli im Hochvakuum (0,1 Torr) getrocknet. Mit dieser Methode ließen sich im Labormaßstab in einer Charge bis zu 30 g trocknen.

Abb. 20 Apparatur zur Gefriertrocknung



5 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit wurde im Rahmen des WHO-Programms für die Forschung auf dem Gebiet der Tropenkrankheiten durchgeführt. Sie beschäftigt sich mit der Darstellung von Suraminanaloga als potentielle Wirkstoffe gegen die Filarieninfektion Onchocercose.

Es wurden suraminanaloge Verbindungen hergestellt, bei denen die Methylgruppe des Strukturelementes 3-Amino-4-methylbenzoesäure durch andere Alkylreste, Halogene und die Trifluormethylgruppe ersetzt worden ist. Ferner wurde ein Suraminanaloges **8g** hergestellt, das als Baustein 3-Amino-2,4,6-trimethylbenzoesäure enthält. Die für die Synthese benötigten Nitrobenzoesäuren wurden durch Nitrierung der Fluor- und Alkylbenzoesäuren hergestellt. 3-Nitro-4-trifluormethylbenzoesäure **21** ließ sich nicht durch Nitrieren eines entsprechenden CF_3 -haltigen Eduktes gewinnen. Die Darstellung erfolgte durch Umwandlung der Carboxylgruppe von 4-Methyl-2-nitrobenzoesäure **31** mit SF_4 und H_2F_2 in die CF_3 -Gruppe und anschließender Oxidation der Methylgruppe. Aus den Nitrobenzoesäuren wurden Säurechloride hergestellt, mit denen in der ersten Stufe der Synthese 1-Naphthylamin-4,6,8-trisulfonsäure acyliert wurde.

Die Nitrobenzamidoverbindungen **3c-e,g-k** wurden zu Aminen **4** reduziert. Diese wurden dann mit 3-Nitrobenzoylchlorid acyliert. Diese (Nitrobenzamido)-benzamido-derivate **6c-e,g-i** wurden wieder zu Aminen reduziert. Die erhaltenen Amine **7c-e,g-i** wurden mit Phosgen zu symmetrischen Harnstoffen **8c-e,g-i** umgesetzt, ebenso wurden die Aminobenzamido-verbindungen **4** mit Phosgen zu Harnstoffen **5c-e,g-i** umgesetzt.

Für die Darstellung aller Synthesestufen wurden Methoden entwickelt, um die Substanzen im 30-100 g Maßstab herzustellen. Ein großes Problem war die Reinigung der sehr gut wasserlöslichen Produkte. Bei den Umsetzungen mit Säurechloriden oder Phosgen fielen durch Neutralisation größere Mengen Kochsalz an, die sich nur schwer entfernen ließen. Durch Digerieren mit Methanol konnten unter teilweise erheblichen Substanzverlusten kochsalzarme Produkte hergestellt werden. Da eine Verringerung des Kochsalzgehalts nach dem Prinzip der umgekehrten Osmose auch kein befriedigendes Ergebnis brachte, wurden die Substanzen durch Kationenaustausch gereinigt. Eine konzentrierte Lösung des NaCl-haltigen Produktes wurde über den stark sauren Kationenaustauscher gegeben. Aus den freien Sulfonsäuren wurden dann wieder die Natriumsalze hergestellt.

Die Strukturen der hergestellten Verbindungen wurde durch spektroskopische Untersuchungsmethoden abgesichert. Von den Suraminanalogen sind auch FAB-Spektren von Dr. Holzmann aufgenommen worden, über die Ergebnisse dieser Untersuchungen soll an anderer Stelle berichtet werden. Durch Dünnschichtchromatographie und quantitative Gehaltsbestimmungen wurde die Reinheit der Substanzen überprüft.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden nach den oben genannten Methoden folgende Analoge des Suramins **8b** ("große Harnstoffe") hergestellt. Zusätzlich zu den zu Testsubstanzen aufgearbeiteten Synthesewischenprodukten wurden folgende Harnstoffe vom Typ 5 ("kleine Harnstoffe") hergestellt.

Große Harnstoffe

8,8'-(Carbonylbis(imino-3,1-phenylencarbonylimino-
(4-chlor-3,1-phenylen)-carbonylimino))-
bis(1,3,5-naphthalintrisulfonsäure)-hexanatriumsalz **8h**

8,8'-(Carbonylbis(imino-3,1-phenylencarbonylimino-
(4-ethyl-3,1-phenylen)carbonylimino))-
bis(1,3,5-naphthalintrisulfonsäure)-hexanatriumsalz **8c**

8,8'-(Carbonylbis(imino-3,1-phenylencarbonylimino-
(4-fluor-3,1-phenylen)carbonylimino))-
bis(1,3,5-naphthalintrisulfonsäure)-hexanatriumsalz **8i**

8,8'-(Carbonylbis(imino-3,1-phenylencarbonylimino-
(4-isopropyl-3,1-phenylen)carbonylimino))-
bis(1,3,5-naphthalintrisulfonsäure)-hexanatriumsalz **8d**

8,8'-(Carbonylbis(imino-3,1-phenylencarbonylimino-
(4-tert.-butyl-3,1-phenylen)carbonylimino))-
bis(1,3,5-naphthalintrisulfonsäure)-hexanatriumsalz **8e**

8,8'-(Carbonylbis(imino-3,1-phenylencarbonylimino-
(2,4,6-trimethyl-3,1-phenylen)carbonylimino))-
bis(1,3,5-naphthalintrisulfonsäure)-hexanatriumsalz **8g**
Kleine Harnstoffe

8,8'-(Carbonylbis(imino(4-chlor-3,1-phenylen)carbonylimino))-
bis(1,3,5-naphthalintrisulfonsäure)-hexanatriumsalz **5h**

8,8'-(Carbonylbis(imino(4-ethyl-3,1-phenylen)carbonylimino))-
bis(1,3,5-naphthalintrisulfonsäure)-hexanatriumsalz **5c**

8,8'-(Carbonylbis(imino(4-fluor-3,1-phenylen)carbonylimino))-
bis(1,3,5-naphthalintrisulfonsäure)-hexanatriumsalz **5i**

8,8'-(Carbonylbis(imino(4-isopropyl-3,1-phenylen)carbonylimino))-
bis(1,3,5-naphthalintrisulfonsäure)-hexanatriumsalz **5d**

8,8'-(Carbonylbis(imino(4-tert.-butyl-3,1-phenylencarbonylimino))-
bis(1,3,5-naphthalintrisulfonsäure)-hexanatriumsalz **5e**

8,8'-(Carbonylbis(imino(2,4,6-trimethyl-3,1-phenylen)carbonylimino))-
bis(1,3,5-naphthalintrisulfonsäure)-hexanatriumsalz **5g**

6 Computer als Hilfsmittel

Alle NMR- und Massenspektren, die in dieser Arbeit abgebildet wurden, sind mit Computerhilfe gezeichnet worden (Tischrechner HP 87, Plotter HP 9872B und HP 82901M Flexible Disk Drive der Firma Hewlett-Packard). Das dazu erforderliche Programm KURVE wurde von Herrn M. Metzger in der Computersprache BASIC entwickelt. Ausgangspunkte waren Programme von Herrn Dr. E. Schott⁵⁶, die dieser für den Tischrechner HP 9845A entwickelt hatte. Diesen beiden Herrn möchte ich an dieser Stelle für die Unterstützung danken.

Die NMR-Spektren werden durch Abtasten einzelner Kurvenpunkte des Originalspektrums erhalten. Für die Massenspektren werden nur die Wertepaare (m/z , rel.Int.%) in den Rechner eingegeben. Außerdem können die Massenpeaks beschriftet werden.

Alle Formeln und Formelschemata sind mit Rechnerhilfe gezeichnet. Von Prof. P. Nickel ist ein Rechnerprogramm zum Zeichnen von Strukturformeln entwickelt worden⁴³. Das Programm ist für die Gerätekombination vorgesehen: Rechner HP 9845 mit 64 kbyte Kernspeicher und zwei Kassettenlaufwerken, Plotter HP 9872B, Graphics Tablett HP 9111A sowie die zum Zusammenschluß der Geräte erforderlichen Interface und ROMs. Das Programm ist in BASIC für den Rechner HP 9845 geschrieben.

Es ist benutzerfreundlich, so daß auch Anwender, die keine Erfahrung im Umgang mit Tischrechnern haben, sofort damit arbeiten können. Alle Anweisungen erfolgen im Dialogverkehr. Die Eingabe wird vom Rechner vor dem Abspeichern überprüft, ist sie nicht sinnvoll, wird die gleiche Anweisung vom Rechner wiederholt.

7 Experimenteller Teil

7.1 ALLGEMEINE ANGABEN

Schmelzpunkte: BÜCHI 510 der Firma Büchi (Flavil/Schweiz)
Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.
Alle Na-Salze von Naphthalintrisulfonsäuren sind
hochschmelzende Substanzen (Schmp.: über 300°C).
Elementaranalysen: PERKIN-ELMER-ELEMENTARANALYSATOR 240 B

IR-Spektren: PERKIN-ELMER-SPEKTRALPHOTOMETER 297
Aufnahme als KBr-Pressling

Massenspektren: CH-7A VARIAN MAT (70 eV)
CH-5D VARIAN MAT (80 eV)

¹H-NMR-Spektren: BRUKER WP-60 und WM-250 in den angegebenen
Lösungsmitteln. Die chemischen Verschiebungen
sind in ppm nach der TMS-Skala angegeben. Die
Resonanzsignale werden wie folgt angegeben:

s = Singulett

d = Dublett

t = Triplett

q = Quartett

m = Multiplett

UV-Spektren: Hewlett-Packard 8451 A
Diodenarray Spektralphotometer

Dünnschichtchromatographie:

DC-Fertigfolien: Polygram^R Sil G/UV₂₅₄
(Macherey und Nagel & Co, Düren, Art.-Nr.:
802021).

Detektion: Universal UV-Lampe 2900, 254 und 366
nm der Firma CAMAG (West-Berlin)

Fließmittel: Angaben in ml/ml

1: Isopropanol/NH₃ 25% = 5 + 2

2: Toluol/Aceton/Ameisensäure = 6 + 3,9 + 0,1

3: Toluol

Die Laufhöhe der Substanzen werden angegeben
als $R_f = 100 \times R_f$

7.2 GERÄTE-UND CHEMIKALIENVERZEICHNIS

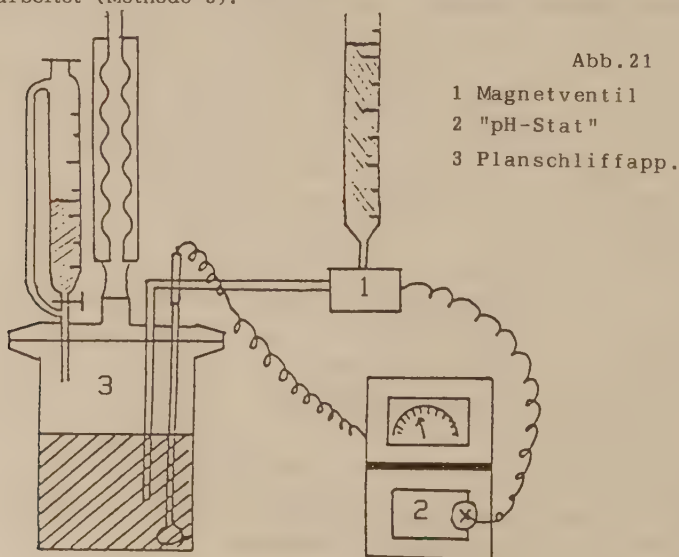
Palladium auf Aktivkohle (10 % Pd): FLUKA AG, Best.-Nr.: 75990
4-Methyl-2-nitroanilin: ALDRICH, Art.-Nr.: M 5, 960-2
4-Chlor-3-nitrobenzotrifluorid: ALDRICH, Art.-Nr.: C 6060-0
4-Amino-3-nitrobenzotrifluorid: ALDRICH, Art.-Nr.: A 6, 860-2
4-tert.-Butylbenzoesäure: EGA, Best.-Nr.: 15, 035-5
4-Ethylbenzoesäure: EGA, Best.-Nr.: 19, 128-0
4-Chlor-3-nitrobenzoesäure: EGA, Best.-Nr.: C 6, 000-7
4-Fluorbenzoesäure: EGA, Best.-Nr.: 12, 838-4
2,4,6-Trimethylbenzoesäure: EGA, Best.-Nr.: T 7, 480-2
Isopentylnitrit: FERAK BERLIN, Art.-Nr.: 20842
Eisen (II)-chlorid-4-hydrat: FERAK BERLIN, Art.-Nr.: 00681
Kationenaustauscher: MERCK, Best.-Nr.: 5244
(Lewatit^R, mit Farbindikator)
Kationenaustauscher: MERCK, Best.-Nr.: 4765
Kieselgel für Säulenchromatographie: MERCK, Best.-Nr.: 0110030
Al₂O₃ für Säulenchromatographie: Alumina WOELM N Akt. 1
Best.-Nr.: 02084
1-Naphthylamin-4,6,8-trisulfonsäure, HOECHST AG^{*}
Titrierautomaten, Elektroden und Zubehör: METHROHM AG, CH-Herisau
Planschliffgeräte: SCHMIZO, CH-Zofingen

^{*} Für die Überlassung dieser nicht käuflichen Substanz danke ich
Herrn Dr. H. Loewe, Hoechst AG, Frankfurt

7.3 ALLGEMEINE ARBEITSMETHODEN

7.3.1 Acylierung von aromatischen Amino-sulfonsäuren unter pH-Stat-Bedingungen (Methode 1)

Die Reaktion wurde in einer Planschliffapparatur der Fa. Schmizo durchgeführt. Die Schlifföffnungen des Deckels waren mit Rückflußkühler, Tropftrichter mit Druckausgleich, einem bis zum Boden des Reaktionsgefäßes reichenden PE-Zufuhrschlauch für NaOH und einer bis kurz über den Boden reichenden Glaselektrode (Metrohm EA 120-130) ausgestattet. Im Reaktionsgefäß wurde eine Lösung von 100 mmol Na-Salz der Amino-sulfonsäure in 500 ml Wasser vorgelegt. Zu dieser wurde unter kräftigem Rühren (Magnetrührer) eine Lösung von 130 bis 170 mmol Säurechlorid in 200 ml Toluol zugetropft. Während der Reaktion wurde der pH-Wert des Ansatzes durch automatische Zudosierung von 5 N NaOH (oder 1 N NaOH bei kleineren Ansätzen) konstant auf pH 4 gehalten. Zur pH-Kontrolle wurde der Metrohm Titrator E 526 eingesetzt. Die Acylierung wurde verfolgt und solange fortgesetzt bis kein Edukt mehr nachweisbar war, dazu war im allgemeinen ein Überschuß von 30 bis 70% Säurechlorid erforderlich. Nach beendeter Reaktion wurde die Toluolphase abgetrennt, die wäßrige Phase wird wie angegeben aufgearbeitet (Methode 3).



7.3.2 Darstellung von Säurechloriden (Methode 2)

Zu einer Suspension von 100 mmol der substituierten Nitrobenzoesäure in 30 ml Toluol und 0,5 ml DMF wurden unter Rühren bei 80°C 8,5 ml (110 mmol) SOCl_2 langsam zugetropft (30 min.). Nach beendeter Gasentwicklung wurde das überschüssige SOCl_2 und das Toluol am Rotavapor abgezogen. Teilweise erfolgte zur Reinigung eine Destillation im Hochvakuum.

Zur Identifizierung wurden Säureamide durch Eintragen einer kleinen Menge Säurechlorid in NH_3 conc. hergestellt. Das Säureamid wurde abfiltriert, gewaschen, umkristallisiert und getrocknet.

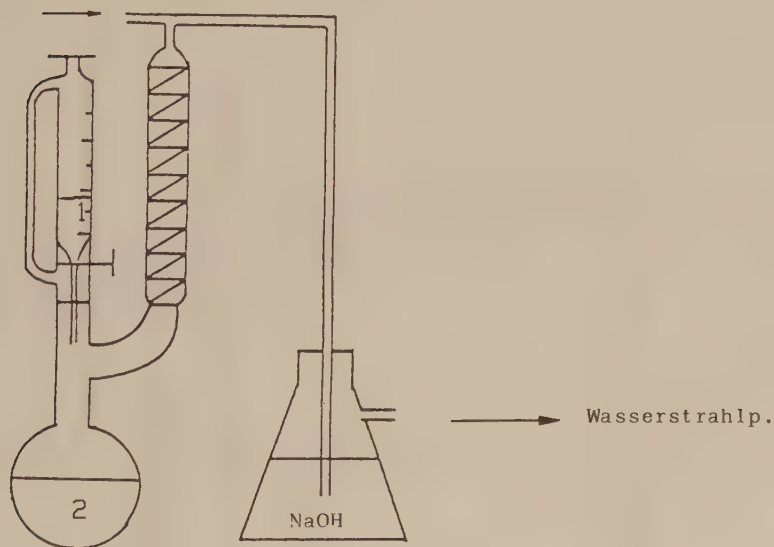


Abb. 22 Apparatur zur Darstellung von Säurechloriden

7.3.3 Abtrennung von substituierten Benzoessäuren durch kontinuierliche Extraktion (Methode 3)

Die zu extrahierende wäßrige Lösung wurde in ein entsprechendes Gefäß (Abb.23) gefüllt. Nach dem Füllen der Vorlage mit Ether wurde die Extraktion in Gang gesetzt. Das Zwei-Phasen System in der Extraktionshülse wurde nur so stark gerührt, daß im oberen Teil die Phasen sich vollständig trennten. Der vorgegebene pH-Wert wurde durch automatische Zudosierung von 2 N HCl mit dem "pH-Staten" eingehalten. Die Extraktion war beendet, wenn während 15 min. keine weitere HCl zudosiert wurde. Die wäßrige Phase wurde abgetrennt und am Rotavapor zur Trockene eingengt.

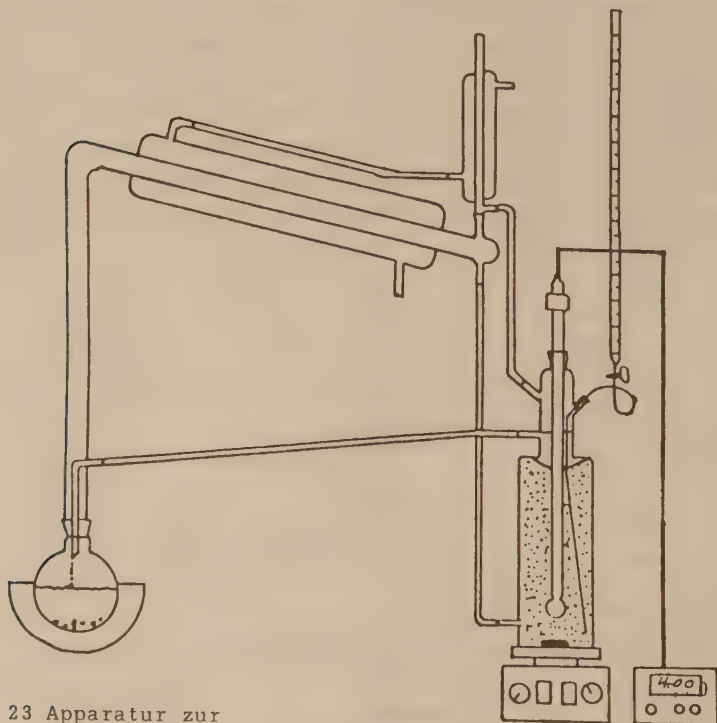


Abb. 23 Apparatur zur
kontinuierlichen Extraktion

7.3.4 Hydrierung von aromatischen Nitrogruppen (Methode 4)

100 mmol Na-Salz der Nitroverbindung wurden in einer Saugflasche entsprechender Größe in 1100 ml Wasser gelöst. Als Katalysator wurde Palladium/Kohle (10%Pd, 70 mg/10 mmol Nitroverb.) zugesetzt. Das Reaktionsgefäß wurde mit einem gut schließenden Gummistopfen verschlossen und am seitlichen Ansatzstück mit einem Dreiwegehahn versehen. Die Saugflasche wurde evakuiert und mit Wasserstoff gefüllt. Der Vorgang wurde noch zweimal wiederholt. Die Hydrierung erfolgte unter Rühren (Magnetrührer) bei Normaldruck und Raumtemperatur. Nach vollständiger Reduktion (H_2 -Verbrauchs- und DC-Kontrolle) wurde der Katalysator abfiltriert. Das Filtrat wurde am Rotavapor zur Trockne eingengt.

7.3.5 Synthese symmetrischer Harnstoffe (Methode 5)

In der unter Methode 1 beschriebenen Apparatur (Abb.21) wurde das Na-Salz der Aminoverbindung in Wasser gelöst. Durch Zusatz von 1 N NaOH wurde mit dem "pH-Stat" ein pH von 4 eingestellt. Unter kräftigem Rühren (Magnetrührer) wurde eine ca. 2 M Toluol-Phosgen-Lösung langsam bis zu einem Überschuß von 40% zugetropft. Ließ sich in einer Probe mit Ehrlichs Reagens noch Amin nachweisen, wurde weiteres Phosgen zugegeben. War kein Amin mehr vorhanden, wurde noch 30 Minuten gerührt, um überschüssiges Phosgen zu hydrolisieren. Die wäßrige Phase wurde abgetrennt und zur Trockne eingengt.

7.3.6 Abtrennung von NaCl durch Kationenaustauscher (Methode 6)

Bei den Umsetzungen mit Säurechloriden und Phosgen entstand durch Neutralisation NaCl, das durch Kationenaustausch entfernt wurde. In der abgebildeten Apparatur (Abb.24) wurde mit 150 g Austauscher (Merck, Art 5244) 10-15 g Substanz aufgearbeitet. Zum Regenerieren wurden 300 ml 2 N HCl auf die Säule gegeben, die Tropfgeschwindigkeit betrug etwa 5 ml/min. Die Säule wurde portionsweise mit 50 ml Wasser gewaschen, bis das ablaufende Wasser einen pH von 5 hatte. Auf die regenerierte Säule wurde die wäßrige Lösung des NaCl-haltigen Produktes (50-100 ml) gebracht. Nachdem die Flüssigkeit eingesickert war, wurde portionsweise mit je 50 ml Wasser so lange eluiert, bis das abtropfende Wasser neutral reagierte. Das Eluat wurde in einem Kolben, der bei -30°C im Kühlbad rotierte, sofort eingefroren und anschließend gefriergetrocknet.

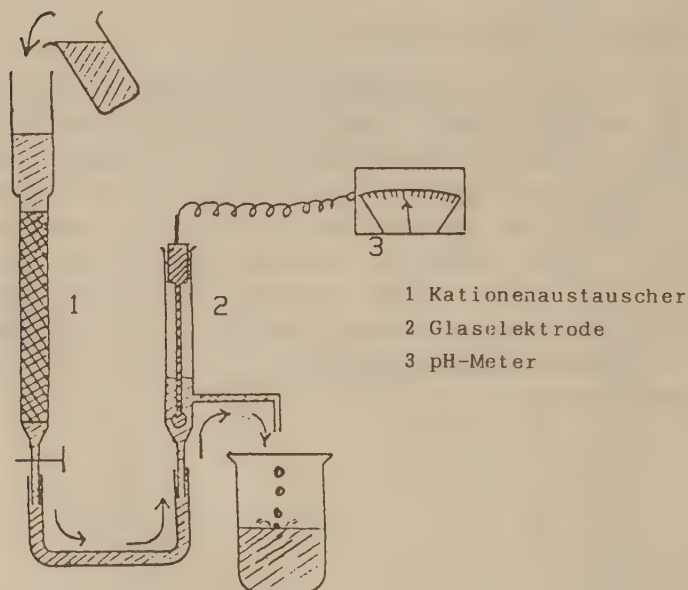


Abb. 24 Kationenaustausch

7.3.7 Titrationmethoden

Die Titrationsen wurden mit einem Titroprocessor (E 636) der Firma Metrohm durchgeführt. Ein Mikroprocessor steuert die Reagenszugabe, die Meßwertübernahme und die Aufzeichnung der Titrationskurve mit numerischer Endpunktsermittlung.

Halogenidbestimmung (T_1)

Zirka 20 mg Substanz, genau gewogen, wurden in 10,0 ml Wasser gelöst. Nach Zugabe von 2,0 ml Eisessig wurde mit 0,1 N AgNO_3 titriert.

Elektrode: Metrohm komb. Silberelektrode EA 252

$$\text{NaCl (\%)} = \frac{58,5 \times \text{Verb(ml)} \times \text{Faktor}_{\text{Titrant}} \times 100}{\text{Einwaage (mg)}}$$

Bestimmung der Äquivalentmasse von Carbonsäuren (T_2)

Zirka 20 mg, genau gewogen, wurden in 10,0 ml N,N-Dimethylformamid gelöst und mit 0,1 N KOH titriert.

Elektrode: Metrohm komb. pH-Glaselektrode EA 125

$$\text{Äquivalentmasse} = \frac{\text{Einwaage (mg)}}{\text{Verb(ml)} \times \text{Faktor}_{\text{Titrant}}}$$

Bestimmung der Äquivalentmasse von Natriumsalzen der Naphthalin-trisulfonsäuren (T₃)

Der Gehalt der Natriumsalze ließ sich nicht wie bei Carbonsäuren mit 0,1 N HClO₄ bestimmen. Deshalb wurden die Salze über einen Kationenaustauscher in die freien Säuren überführt. In Anlehnung an die präparative Trennung wurde die Methode 6 abgewandelt. 3 g Kationenaustauscher (Merck, stark saurer Kationenaustauscher, Art. 4765) wurden in einer Säule mit Hahn (Durchmesser 6 mm, Länge 25 cm) mit 15 ml 2 N HCl regeneriert. Anschließend wurde mit Wasser neutral gewaschen (Tropfgeschwindigkeit ca. 4 ml/min). 20,0 mg Substanz, genau gewogen, wurden in 2-5 ml Wasser gelöst auf die Säule gebracht. Nach Einsickern wurde portionsweise mit je 5 ml Wasser so lange eluiert, bis das ablaufende Wasser neutral reagierte. Das Eluat (20-25 ml) wurde direkt in einem Titriergefäß gesammelt und mit 0,1 N KOH titiert.

Elektrode: Metrohm komb. pH-Glaselektrode EA 125

$$\text{Äquivalentmasse} = \frac{\text{Einwaage (mg)}}{\text{Verb (ml)} \times \text{Faktor}_{\text{Titrant}}}$$

Enthielt das Produkt NaCl, entstand daraus bei der Behandlung durch den Kationenaustauscher HCl, die zusammen mit den freien Sulfonsäuren bei der Titration mit KOH erfaßt wurde. Von dem Verbrauch an Maßlösung mußte der Anteil abgezogen werden, der zur Titration der HCl verbraucht wurde. Er ließ sich aus dem argentometrisch ermittelten NaCl-Gehalt errechnen. Auf diese Weise ließ sich der Gehalt an Wirkstoff errechnen. Von dem Rest wurde angenommen, daß es hierbei um anorganische Verunreinigungen handelte, deren Abtrennung von den leicht wasserlöslichen Na-Sulfonaten nicht möglich war.

7.3.8 UV-Messung

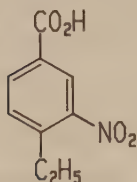
Zur Erstellung der UV-Spektren sind verschiedene Konzentrationen der jeweiligen Substanz mit dem HP 8451 Diodenarray Spektralphotometer aufgenommen worden. Die Programme dafür sind von Herrn M. Metzger für den HP 8451A in BASIC erstellt worden.

Ein Rechenprogramm (Unterprogramm zum Programm KURVE für den HP 87) formt die Extinktionswerte in die Extinktionskoeffizienten und die Wellenlängen in die Wellenzahlen um.

Die Programme zur Steuerung des HP 8451A Spektralphotometers sind auf der 5 1/4 Zoll Diskette ".NDg002" gespeichert.

7.4 Arbeitsvorschriften

4-Ethyl-3-nitrobenzoesäure 9



50 g (0,33 mol) 4-Ethylbenzoesäure wurden in 200 ml H_2SO_4 conc. suspendiert. 33 g (0,33 mol) KNO_3 wurden in 200 ml H_2SO_4 conc. gelöst und tropfenweise zur auf 0°C gekühlten Suspension gegeben. Die entstandene Lösung wurde noch 60 Minuten bei 0°C , anschließend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der

Ansatz wurde auf Eis gegossen, das Produkt wurde abfiltriert, neutral gewaschen und bei 100°C getrocknet.

Ausbeute: 59 g (90,7% d.Th.)

Schmp.: 187°C (Lit. $188\text{--}189^\circ\text{C}^9$)

DC FM 2: hRf 74

Äqu. Masse: ber./gef.: 195,1 / 195,6 (T_2)

$\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_4$ (195,17) Ber.(%): C: 55,38 H: 4,64 N: 7,17

Gef.(%): C: 55,34 H: 4,56 N: 7,13

60-MHz- ^1H -NMR-Spektrum (DMSO-d_6): d/ppm:

1,23 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H; $-\text{CH}_3$)

2,89 (q, $J = 7,3$ Hz, 2 H; $-\text{CH}_2-$)

7,66 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H; H-5)

8,15 (dd, $J = 7,8$ Hz, $J = 1,8$ Hz, 1 H; H-6)

8,35 (d, $J = 1,8$ Hz, 1 H; H-2)

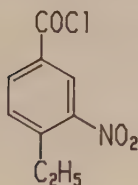
IR-Spektrum (cm^{-1}):

2970	2880	2650	2525	1690	1615	1560
1530	1495	1425	1355	1300	1160	1135
1070	920	850	810	795	770	750

Massenspektrum (80°C): m/z (rel. Int. %):

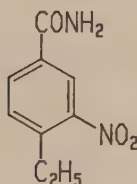
196(2)	195(11)	179(90)	178(87)	160(12)	150(26)	134(26)
132(26)	103(48)	77(100)				

4-Ethyl-3-nitrobenzoylchlorid 2c



102 g (0,52 mol) **1** wurden in 150 ml Toluol und 3 ml DMF mit 53 ml (0,58 mol) SOCl_2 nach Methode 2 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde durch Vakuumdestillation gereinigt. $\text{Kp}_{0,7} 127-130^\circ\text{C}$. Ausbeute: 103 g (92% d.Th.)

4-Ethyl-3-nitrobenzamid 10



In 20 ml NH_3 conc. wurden 0,5 ml Säurechlorid eingetragen. Der sofort sich bildende Niederschlag wurde abfiltriert, gewaschen und unter Vakuum über Blaugel getrocknet.

Auswaage: 280 mg

Schmp.: 110°C (Lit. $110-111^\circ\text{C}^9$)

DC FM 2: hRf 60

$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$ (194,2) Ber.(%): C: 55,66 H: 5,19 N: 14,42

Gef.(%): C: 55,82 H: 5,21 N: 14,36

60-MHz- ^1H -NMR-Spektrum (DMSO-d_6): d/ppm:

1,23 (t, $J = 7,78$ Hz, 3 H; $-\text{CH}_3$)

2,88 (q, $J = 7,78$ Hz, 2 H; $-\text{CH}_2-$)

7,61 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H; H-4)

8,13 (dd, $J = 8,2$ Hz, $J = 1,9$ Hz, 1 H; H-6)

8,38 (d, $J = 1,9$ Hz, 1 H; H-2)

Signal der Amidprotonen breit im Aromatenbereich, austauschbar

IR-Spektrum (cm^{-1}):

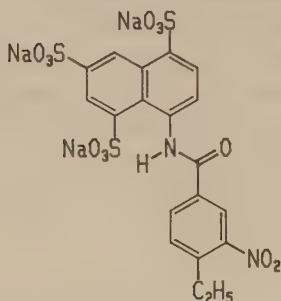
3470	3360	3330	3260	1680	1620	1530
1490	1465	1410	1365	1340	1175	1105
1060	935	905	850	810	770	680

Massenspektrum (100°C): m/z (rel. Int. %):

| 194(16) | 177(100) | 149(52) | 133(82) | 103(52) | 91(23) |

8-(4-Ethyl-3-nitrobenzamido)-

1,3,5-naphthalintrisulfonsäure-trinatriumsalz 3c



47 g (105 mmol) Sulfonsäure **1** wurden in 500 ml H_2O gelöst und mit 34 g (170 mmol) Säurechlorid **2c**, gelöst in 200 ml Toluol, nach Methode 1 umgesetzt.

Ausbeute: 62,5 g (95% d.Th.)

DC FM 1: hRf 52

NaCl-Gehalt: 8,5% (T_1)

Äqu. Masse: ber./gef.: 238,9 / 239,1 (T_3)

$C_{19}H_{13}N_2Na_3O_{12}S_3 \cdot 5H_2O$ (717,23) Ber.(%): C: 31,82 H: 3,21 N: 3,91

für 91,0% Gehalt

Ber.(%): C: 28,95 H: 2,92 N: 3,55

Gef.(%): C: 29,59 H: 2,61 N: 3,48

250-MHz- 1H -NMR-Spektrum ($DMSO-d_6$): d/ppm:

1,27 (t, $J = 7,4$ Hz, 3 H; $-CH_3$)

2,93 (q, $J = 7,4$ Hz, 2 H; $-CH_2-$)

7,70 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H; H-5')

8,03 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H; H-7)

8,09 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H; H-6)

8,41 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H; H-6')

8,62 (m, 2 H; H-4, H-2')

9,40 (d, $J = 1,8$ Hz, 1 H; H-2)

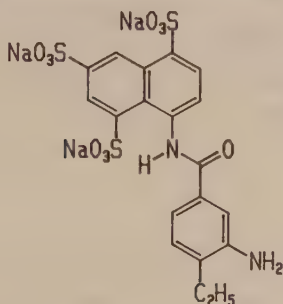
12,64 (s, 1 H; $-CO-NH$, D_2O+CF_3COOD austauschbar)

IR-Spektrum (cm^{-1}):

3440	3100	2970	1650	1620	1575	1335
1195	1075	1040	995	840	805	790
720	690	660				

8-(3-Amino-4-ethylbenzamido)-

1,3,5-naphthalintrisulfonsäure-trinatriumsalz 4c



62,6 g (100 mmol) **3c** wurden
in 1,1 l H₂O gelöst und mit
700 mg Pd/C nach Methode 4
hydriert.

Auswaage: 49,1 g (83% d.Th.)

DC FM 1: hRf 46

NaCl-Gehalt: 5,2% (T₁)

Äqu. Masse: ber./gef.: 216,8 / 217,2 (T₃)

C₁₉H₁₅N₂Na₃O₁₀S₃·3H₂O (650,55) Ber.(%): C: 35,08 H: 3,25 N: 4,30
für 86,5% Gehalt

Ber.(%): C: 30,34 H: 2,81 N: 3,72

Gef.(%): C: 30,63 H: 2,93 N: 3,69

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

1,15 (t, J = 7,5 Hz, 3 H; -CH₃)

2,50 (Quartett der -CH₂- Gruppe wird verdeckt durch das DMSO-Signal, nach D₂O+CF₃COOD erscheint es bei 2,74, J = 7,5 Hz)

4,69 (s, 2 H; -NH₂, D₂O+CF₃COOD austauschbar)

7,01 (d, J = 7,9 Hz, 1 H; H-5')

7,28 (s, 1 H; H-2')

7,32 (d, J = 7,9 Hz, 1 H; H-6-)

7,96 (d, J = 8,2 Hz, 1 H; H-7)

8,03 (d, J = 8,2 Hz, 1 H; H-6)

8,59 (d, J = 1,8 Hz, 1 H; H-4)

9,36 (d, J = 1,8 Hz, 1 H; H-2)

12,41 (s, 1 H; -CO-NH, D₂O+CF₃COOD austauschbar)

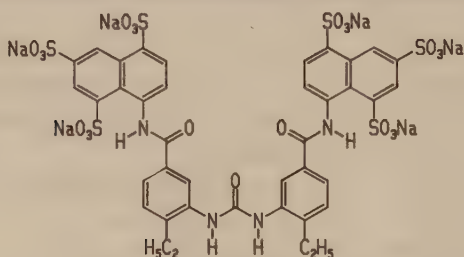
IR-Spektrum (cm⁻¹):

3440	2960	1635	1570	1535	1420	1330
1195	1065	1040	995	880	835	800
720	685	655	635			

UV-Spektrum (H₂O, pH 7) Maxima nm (log ε):

238 (4,53), 314 (3,96), 394 (2,64)

8,8'-(Carbonylbis(imino(4-ethyl-3,1-phenylen)carbonylimino))-
bis(1,3,5-naphthalintrisulfonsäure)-hexanatriumsalz 5c



10,2 g (17 mmol) **4c** wurden in 200 ml H₂O gelöst und nach Methode 5 mit insgesamt 30 ml einer 2 M Lösung von Phosgen in Toluol umgesetzt.

Ausbeute: 11,1 g (93% d.Th.)

DC FM 1: hRf 17

NaCl-Gehalt: 10,5% (T₁)

Äqu. Masse: ber./gef.: 227,5 / 227,6 (T₃)

C₃₉H₂₈N₄Na₆O₂₁S₆ (1365,14) Ber.(%): C: 34,31 H: 3,39 N: 4,10

für 83,9% Gehalt Ber.(%): C: 28,77 H: 2,84 N: 3,43

Gef.(%): C: 28,27 H: 2,72 N: 3,36

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

1,27 (t, J = 7,5 Hz, 6 H; 2(-CH₃))

2,76 (q, J = 7,5 Hz, 4 H; 2(-CH₂-))

7,31 (d, J = 8,2 Hz, 2 H; 2(H-5'))

7,94 (d, J = 8,2 Hz, 2 H; 2(H-6'))

8,01-8,05 (m, 4 H; 2(H-6, H-7)), nach Zugabe von D₂O+CF₃COOD
2 d, J = 8,2 Hz)

8,30 (s, 2 H; 2(H-2'))

8,58 (s, 2 H; 2(-NH-CO-NH-), austauschbar)

8,61 (d, J = 1,9 Hz, 2 H; 2(H-4))

9,38 (d, J = 1,9 Hz, 2 H; 2(H-2))

12,55 (s, 2 H; 2(-CO-NH-1), D₂O+CF₃COOD austauschbar)

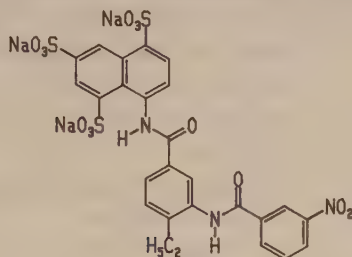
IR-Spektrum (cm⁻¹):

3440	2960	1640	1530	1420	1335	1195
1040	995	895	840	725	685	655

UV-Spektrum (H₂O, pH 7) Maxima nm (log ε):

236 (4,83), 312 (4,28), 320 (4,28)

**8-(3-(3-Nitrobenzamido)-4-ethylbenzamido)-
1,3,5-naphthalintrisulfonsäure-trinatriumsalz 6c**



35 g (58 mmol) **4c** wurden in 250 ml H_2O gelöst und mit 15,5 g (95 mmol) 3-Nitrobenzoylchlorid, gelöst in 200 ml Toluol, nach Methode 1 umgesetzt. Beim Aufnehmen des Rohproduktes in 200 ml Me-

thanol blieb eine gallertartige Masse zurück, die abfiltriert wurde.

Ausbeute: 42,1 g (93% d.Th.)

DC FM 1: hRf 52

NaCl-Gehalt: 1% (T_1)

Äqu. Masse: ber./gef.: 266,5 / 267,5 (T_3)

$C_{26}H_{18}N_3Na_3O_{13}S_3 \cdot 3H_2O$ (799,66) Ber.(%): C: 39,05 H: 3,03 N: 5,25
für 90,5% Gehalt Ber.(%): C: 35,34 H: 2,73 N: 4,75

Gef.(%): C: 34,97 H: 2,41 N: 4,80

250-MHz- 1H -NMR-Spektrum ($DMSO-d_6$): d/ppm:

1,20 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H; $-CH_3$)

2,68 (q, $J = 7,5$ Hz, 2 H, $-CH_2-$)

7,47 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H; H-5')

7,83 (t, $J = 8,2$ Hz, 1 H; H-5'')

7,95 (s, 1 H; H-2')

8,00 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H; H-6, H-7)

8,08 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H; H-6')

8,44 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H; H-4'', H-6'')

8,59 (s, 1 H; H-2'')

8,81 (s, 1 H; H-4)

9,34 (s, 1 H; H-2)

10,55 (s, 1 H; $-CONH-1'$, D_2O+CF_3COOD austauschbar)

12,55 (s, 1 H; $-CONH-1$, D_2O+CF_3COOD austauschbar)

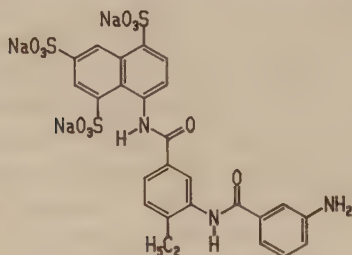
IR-Spektrum (cm^{-1}):

3440	3090	2960	1660	1570	1525	1415
1350	1330	1255	1195	1075	1040	995
900	840	720	685	655		

UV-Spektrum (H_2O , pH 7) Maxima nm ($\log \epsilon$):

220 (4,64), 236 (4,64), 314 (4,02)

8-(3-(3-Aminobenzamido)-4-ethylbenzamido)-
1,3,5-naphthalintrisulfonsäure-trinatriumsalz 7c



38 g (50 mmol) **6c** wurden in 500 ml H_2O gelöst und nach Methode 4 mit 300 mg Pd/C hydriert.

Auswaage: 34 g (93% d.Th.)

DC FM 1: hRf 47

NaCl-Gehalt: 1% (T_1)

Äqu. Masse: ber./gef.: 274,5 / 275,8 (T_3)

$\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{Na}_3\text{O}_{11}\text{S}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (823,72) Ber.(%): C: 37,91 H: 3,91 N: 5,10
 für 97,9% Gehalt Ber.(%): C: 37,60 H: 3,89 N: 5,11

Gef.(%): C: 37,07 H: 3,25 N: 5,15

250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum ($\text{DMSO}-d_6$): d/ppm:

- 1,19 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H; $-\text{CH}_3$)
- 2,70 (q, $J = 7,5$ Hz, 2 H; $-\text{CH}_2-$)
- 5,30 (s, 2 H; $-\text{NH}_2$, $\text{D}_2\text{O} + \text{CF}_3\text{COOD}$ austauschbar)
- 6,73-6,78 (m, 1 H; H-4'')
- 7,14-7,17 (m, 3 Hs; H-2'', H-5'', H-6'')
- 7,41 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H; H-5')
- 7,92 (s, 1 H; H-2')
- 7,99-8,08 (m, 3 H; H-6, H-7, H-6')
- 8,61 (d, $J = 1,9$ Hz, 1 H; H-4)
- 9,38 (d, $J = 1,9$ Hz, 1 H; H-2)
- 9,86 (s, 1 H; $-\text{CONH}-1'$, $\text{D}_2\text{O} + \text{CF}_3\text{COOD}$ austauschbar)
- 12,55 (s, 1 H; $-\text{CONH}-1$, $\text{D}_2\text{O} + \text{CF}_3\text{COOD}$ austauschbar)

IR-Spektrum (cm^{-1}):

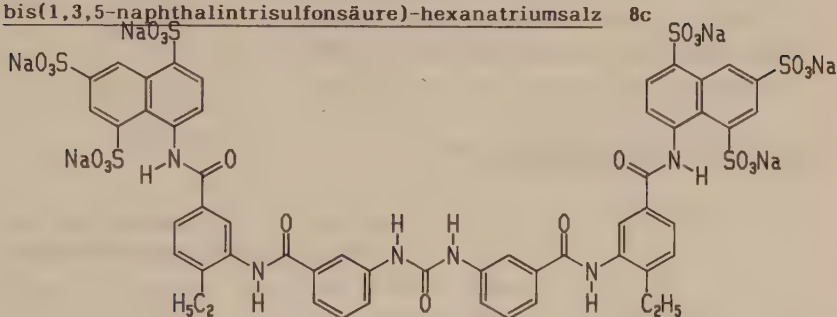
3440	2980	1640	1570	1520	1480	1325
1190	1075	1040	990	885	835	800
725	685	660				

UV-Spektrum (H_2O , pH 7) Maxima nm ($\log \epsilon$):

218 (4,54), 236 (4,61), 316 (3,99)

8,8'-(Carbonylbis(imino-3,1-phenylencarbonylimino-
(4-ethyl-3,1-phenyl)carbonylimino))-

bis(1,3,5-naphthalintrisulfonsäure)-hexanatriumsalz



22 g (30 mmol) **7c** wurden in 200 ml H₂O gelöst und mit 30 ml Phosgenlösung (60 mmol) nach Methode 5 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde mit 75 ml Methanol gerührt, bis ein rein weißer Niederschlag übrigblieb. Die Lösung wurde zur Trockne eingengt.

DC FM 1: hRf 35

Ausbeute: 86,4% d.Th.

NaCl-Gehalt: 13,5% (T₁)

Äqu. Masse: ber./gef.: 269,8 / 270,8 (T₃)

C₅₃H₃₈N₆Na₆O₂₃S₆·9H₂O (1619,39) Ber.(%): C: 39,31 H: 3,48 N: 5,19
für 77,0% Gehalt Ber.(%): C: 30,39 H: 2,69 N: 4,01

Gef.(%): C: 30,26 H: 2,63 N: 4,03

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

1,21 (t, J = 7,5 Hz, 6 H; 2(-CH₃))

2,71 (q, J = 7,5 Hz, 4 H; 2(-CH₂-))

7,42-7,49 (m, 4 H; 2(H-5', H-5''))

7,64 (d, J = 8,2 Hz, 2 H; 2(H-4''))

7,86 (d, J = 8,2 Hz, 2 H; 2(H-6''))

7,94 (s, 2 H; 2(H-2'))

7,95-8,08 (m, 8 H; 2(H-6, H-7, H-6', H-2''))

8,10 (d, J = 1,9 Hz, 2 H; 2(H-4))

8,61 (s, 2 H; -NH-CO-NH-, austauschbar)

9,39 (d, J = 1,9 Hz, 2 H; 2(H-2))

10,10 (s, 2 H; 2(-CONH-1'), D₂O+CF₃COOD austauschbar)

12,55 (s, 2 H; 2(-CONH-1), D₂O+CF₃COOD austauschbar)

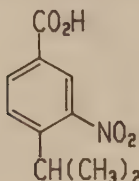
IR-Spektrum (cm^{-1}):

3440	1640	1590	1525	1470	1420	1325
1230	1190	1070	1040	990	885	835
800	720	685	655			

UV-Spektrum (H_2O , pH 7) Maxima nm (log ϵ):

238 (4,91), 314 (4,23)

4-i-Propyl-3-nitrobenzoesäure 15



48 g (0,29 mol) 3-i-Propylbenzoesäure wurden in 200 ml H_2SO_4 conc. suspendiert. 29,3 g (0,29 mol) KNO_3 wurden in 200 ml H_2SO_4 conc. gelöst und tropfenweise zur auf 0°C gehaltenen Suspension gegeben. Die entstandene Lösung wurde noch 60

Minuten bei 0°C gerührt, anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Der Ansatz wurde auf Eis gegossen. Das Produkt wurde abfiltriert, neutral gewaschen und bei 100°C getrocknet.

Ausbeute: 55,6 g (90,4% d.Th.)

Schmp.: 156°C (Lit. 157°C^3)

DC FM 2: hRf 76

Äqu. Masse: ber./gef.: 209,2 / 201,5 (T_2)

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_4$ (209,20) Ber.(%): C: 57,41 H: 5,30 N: 6,69

Gef.(%): C: 57,45 H: 5,29 N: 6,62

60-MHz- ^1H -NMR-Spektrum ($\text{DMSO}-d_6$): d/ppm:

- 1,27 (d, $J = 6,9$ Hz, 6 H; 2-CH_3)
- 3,29 (sep., $J = 6,9$ Hz, 1 H; $-\text{CH}-$)
- 7,78 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H; H-5)
- 8,15 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H; H-6)
- 8,24 (s, 1 H; H-2)

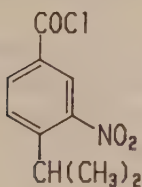
IR-Spektrum (cm^{-1}):

3420	2980	1690	1615	1535	1495	1465
1415	1385	1355	1305	1290	1265	1205
1055	935	915	850	805	765	740
715	675	635				

Massenspektrum (100°C): m/z (rel. Int. %):

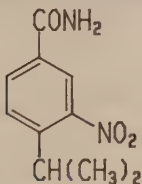
209(2)	194(17)	192(41)	174(20)	159(28)	158(31)	130(11)
115(46)	91(62)					

4-i-Propyl-3-nitrobenzoylchlorid 2d



114 g (0,55 mol) **15** wurden in 200 ml Toluol und 3 ml DMF mit 72 g (0,6 mol) SOCl_2 nach Methode 2 umgesetzt. Das Säurechlorid war ein Öl, das ohne weitere Reinigung verarbeitet wurde.
Auswaage: 106 g (85% d.Th.)

4-i-Propyl-3-nitrobenzamid 16



0,5 ml Säurechlorid **2d** wurden tropfenweise in 10 ml NH_3 conc. gegeben. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert, gewaschen und bei 50°C getrocknet.
Auswaage: 350 mg

DC FM 2: hRf 63

Schmp.: 117°C

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$ (208,22) Ber.(%): C: 57,68 H: 5,80 N: 13,45

Gef.(%): C: 57,49 H: 5,80 N: 13,37

60-MHz- ^1H -NMR-Spektrum ($\text{DMSO}-d_6$): d/ppm:

1,27 (d, $J = 6,8$ Hz, 6 H; 2 $-\text{CH}_3$)

3,37 (m, $J = 6,8$ Hz, 1 H; $-\text{CH}-$, teilweise vom H_2O -Restsignal verdeckt)

ca. 7,6 + 8,4 (breite Signale, $\text{D}_2\text{O} + \text{CF}_3\text{COOD}$ austauschbar)

7,72 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H; H-5)

8,17 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H; H-6)

8,24 (s, 1 H; H-2)

IR-Spektrum (cm^{-1}):

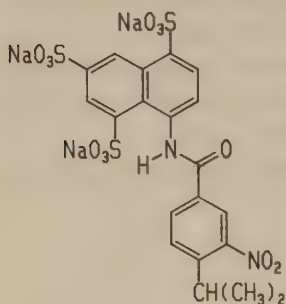
3400	3210	2980	2880	1660	1620	1580
1465	1415	1355	1210	1105	910	855
805	765	675				

Massenspektrum (160°C): m/z (rel. Int. %):

208(3)	193(19)	191(50)	150(32)	149(24)	148(65)	115(58)
91(57)						

8-(4-i-Propyl-3-nitrobenzamido)-

1,3,5-naphthalintrisulfonsäure-trinatriumsalz 3d



45 g (100 mmol) Sulfonsäure **1** wurden in 500 ml H₂O gelöst und mit 31 g (136 mmol) Säurechlorid **2d**, gelöst in 200 ml Toluol, nach Methode 1 umgesetzt. Durch Aufnehmen des Rohproduktes in 200 ml Methanol ließ sich nicht gelöstes NaCl abfiltrieren. Das Filtrat wurde zur Trockne eingeeengt.

Ausbeute: 51.3 g (81% d.Th.)

DC FM 1: hRf 52

NaCl-Gehalt: 6,5% (T₁)

Äqu. Masse: ber./gef.: 231,5 / 231,6 (T₃)

C₂₀H₁₅N₂Na₃O₁₂S₃·3H₂O (694,56) Ber.(%): C: 34,58 H: 3,01 N: 4,03

für 92,3% Gehalt Ber.(%): C: 31,93 H: 2,80 N: 3,72

Gef.(%): C: 31,77 H: 2,89 N: 3,74

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

1,32 (d, J = 6,8 Hz, 6 H; (-CH₃)₂)

3,29 (sep., J = 6,8 Hz, 1 H; -CH-, teilweise vom H₂O-Restsignal verdeckt)

7,82 (d, J = 8,2 Hz, 1 H; H-5')

8,07 (d, J = 8,2 Hz, 1 H; H-7)

8,10 (d, J = 8,2 Hz, 1 H; H-6)

8,44 (d, J = 8,2 Hz, 1 H; H-6')

8,49 (s, 1 H; H-2')

8,62 (d, J = 1,9 Hz, 1 H; H-4)

9,41 (d, J = 1,9 Hz, 1 H; H-2)

12,86 (s, 1 H; -CONH-, D₂O+CF₃COOD austauschbar)

IR-Spektrum (cm⁻¹):

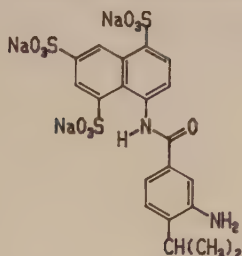
3440	2960	1660	1640	1530	1340	1230
1195	1075	1045	995	895	840	805
755	720	685	665			

UV-Spektrum (H₂O, pH 7) Maxima nm (logε) :

238 (4,58), 312 (3,99)

8-(3-Amino-4-i-propylbenzamido)-

1,3,5-naphthalintrisulfonsäure-trinatriumsalz 4d



40 g (66 mmol) **3d** wurden in 580 ml H₂O mit 300 mg Pd/C nach Methode 4 hydriert.

Ausbeute: 36,5 g (90% d.Th.)

DC FM 1: hRf 48

NaCl-Gehalt: 5,3% (T₁)

Äqu. Masse: ber./gef.: 221,5 / 219,8 (T₃)

C₂₀H₁₇N₂Na₃O₁₀S₃·3H₂O (664,57) Ber.(%): C: 36,14 H: 3,48 N: 4,20
für 92,6% Gehalt Ber.(%): C: 33,46 H: 3,22 N: 3,89

Gef.(%): C: 32,77 H: 3,16 N: 3,98

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

1,20 (d, J = 6,8 Hz, 6 H; (-CH₃)₂)

2,98 (sep., J = 6,8 Hz, 1 H; -CH-)

4,99 (s, 2 H; -NH₂, D₂O+CF₃COOD austauschbar)

7,10 (d, J = 8,2 Hz, 1 H; H-5')

7,30 (d, J = 1,6 Hz, 1 H; H-2')

7,37 (dd, J = 1,6 Hz, J = 8,2 Hz, 1 H; H-6')

7,98 (d, J = 8,2 Hz, 1 H; H-7)

8,04 (d, J = 8,2 Hz, 1 H; H-6)

8,60 (d, J = 2 Hz, 1 H; H-4)

9,38 (d, J = 2 Hz, 1 H; H-2)

12,43 (s, 1 H; -CONH-, D₂O+CF₃COOD austauschbar)

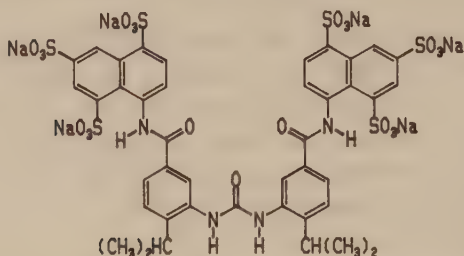
IR-Spektrum (cm⁻¹):

3440	2960	1630	1570	1525	1505	1415
1330	1220	1195	1075	1040	995	890
840	805	760	715	690	665	

UV-Spektrum (H₂O, pH 7) Maxima nm (log ε) :

238 (4,53), 316 (3,96)

8,8'-(Carbonylbis(imino(4-i-propyl-3,1-phenylen)carbonylimino))-
bis(1,3,5-naphthalintrisulfonsäure)-hexanatriumsalz 5d



6,6 g (10,8 mmol) **4d** wurden in 100 ml H₂O mit 15 ml 2 M Phosgenlösung nach Methode 5 umgesetzt. NaCl ließ sich beim Behandeln des Rohproduktes mit Methanol größtenteils abfiltrieren. Ausbeute: 5,9 g (88% d.Th.)

DC FM 1: hRf 15

NaCl-Gehalt: 8,3% (T₁)

Äqu. Masse: ber./gef.: 225,8 / 227,9 (T₃)

C₄₁H₃₂N₄Na₆O₂₇S₆·6H₂O (1355,15) Ber.(%) : C: 36,34 H: 3,27 N: 4,13

für 85,1% Gehalt Ber.(%) : C: 30,92 H: 2,78 N: 3,51

Gef.(%) : C: 30,70 H: 2,86 N: 3,54

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

1,26 (d, J = 6,7 Hz, 12 H; 2(-CH₃)₂)

3,24 (sep., J = 6,7 Hz, 2 H; 2(-CH-))

7,39 (d, J = 8,2 Hz, 2 H; 2(H-5'))

7,98-8,07 (m, 6 H; 2(H-6, H-7, H-6'))

8,19 (s, 2 H; 2(H-2'))

8,58 (s, 2 H; (-NH-CO-NH-), D₂O+CF₃COOD austauschbar)

8,60 (d, J = 1,9 Hz, 2 H; 2(H-4))

9,38 (d, J = 1,9 Hz, 2 H; 2(H-2))

12,42 (s, 2 H; 2(-CONH-), D₂O+CF₃COOD austauschbar)

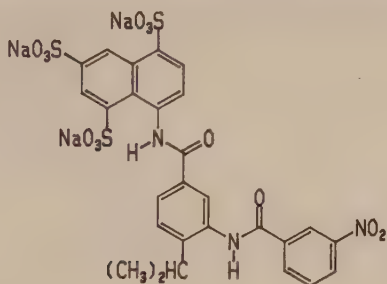
IR-Spektrum (cm⁻¹):

3440	2960	1640	1570	1540	1410	1340
1230	1195	1075	1045	995	890	840
805	760	720	685	665		

UV-Spektrum (H₂O, pH 7) Maxima nm (logε) :

238 (4,81), 316 (4,24)

8-(3-(3-Nitrobenzamido)-4-i-propylbenzamido)-
1,3,5-naphthalintrisulfonsäure-trinatriumsalz 6d



25 g (40 mmol) **4d**
wurden in 390 ml H₂O
gelöst mit 10 g (61
mmol) 3-Nitrobenzoyl-
chlorid, gelöst in 150
ml Toluol, nach Metho-
de 1 umgesetzt. Aus-
beute: 22,4 g (72%
d.Th.) DC FM 1: hRf 53

NaCl-Gehalt: 12,1% (T₁)

Äqu. Masse: ber./gef.: 283,2 / 281,0 (T₃)

C₂₇H₂₀N₃Na₃O₁₂S₃·5H₂O (849,72) Ber.(%): C: 38,16 H: 3,55 N: 4,95
für 86,7% Gehalt Ber.(%): C: 33,07 H: 3,07 N: 4,27

Gef.(%): C: 32,73 H: 2,73 N: 4,32

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

1,21 (d, J = 6,8 Hz, 6 H; 2-CH₃)

3,2 (m, 1 H; -CH-, teilweise vom H₂O-Restsignal verdeckt)

7,52 (d, J = 8,2 Hz, 1 H; H-5')

7,86 (t, J = 8 Hz, 1 H; H-5'')

7,93 (d, J = 1,6 Hz, 1 H; H-2')

8,00 (d, J = 8,2 Hz, 1 H; H-7)

8,05 (d, J = 8,2 Hz, 1 H; H-6)

8,15 (dd, J = 8,2 Hz, J = 1,6 Hz, 1 H; H-6')

8,45 (m, 2 H; H-4'', H-6'')

8,59 (d, J = 1,9 Hz, 1 H; H-4)

8,85 (d, J = 1,6 Hz, 1 H; H-2'')

9,38 (d, J = 1,9 Hz, 1 H; H-2)

10,53 (s, 1 H; -CONH-1', D₂O+CF₃COOD austauschbar)

12,65 (s, 1 H; -CONH-1, D₂O+CF₃COOD austauschbar)

IR-Spektrum (cm⁻¹):

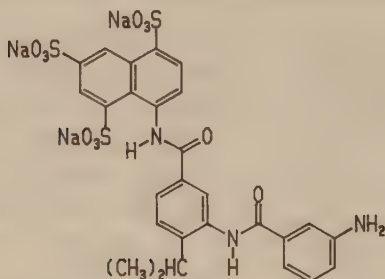
3440	2960	1640	1520	1420	1340	1300	
1195	1075	1040	995	895	845	805	
720	690	660					

UV-Spektrum (H₂O, pH 7) Maxima nm (log ε) :

220 (4,60), 236 (4,60), 312 (3,99)

8-((3-(3-Aminobenzamido)-4-i-propylbenzamido)-

1,3,5-naphthalintrisulfonsäure-trinatriumsalz 7d



14 g (19 mmol) **6d**

wurden in 160 ml H₂O
gelöst mit 300 mg Pd/C
nach Methode 4 hy-
driert.

Ausbeute: 12,6 g

(88% d.Th.)

DC FM 1: hRf 44

NaCl-Gehalt: 11,3% (T₁)

Äqu. Masse: ber./gef.: 273,2 / 276,6 (T₃)

C₂₇H₂₂N₃Na₃O₁₁S₃·5H₂O (819,70) Ber.(%): C: 39,56 H: 3,93 N: 5,16
für 84,6% Gehalt Ber.(%): C: 33,46 H: 3,32 N: 4,33

Gef.(%): C: 33,42 H: 3,24 N: 4,39

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

1,20 (d, J = 6,8 Hz, 6 H; 2-CH₃)

3,24 (m, 1 H; -CH-, teilweise vom H₂O-Restsignal verdeckt)

5,31 (s, 2 H; -NH₂, D₂O+CF₃COOD austauschbar)

6,75 (m, 1 H; H-5'')

7,15 (m, 3 H; H-2'', H-4'', H-6'')

7,46 (d, J = 8,3 Hz, 1 H; H-5')

7,85 (d, J = 1,6 Hz, 1 H; H-2')

8,00 (d, J = 8,2 Hz, 1 H; H-7)

8,06 (d, J = 8,2 Hz, 1 H; H-6)

8,12 (dd, J = 8,3 Hz, J = 1,6 Hz, 1 H; H-6')

8,60 (d, J = 2,0 Hz, 1 H; H-4)

9,38 (d, J = 2,0 Hz, 1 H; H-2)

9,89 (s, 1 H; -CONH-1', D₂O+CF₃COOD austauschbar)

12,63 (s, 1 H; -CONH-1, D₂O+CF₃COOD austauschbar)

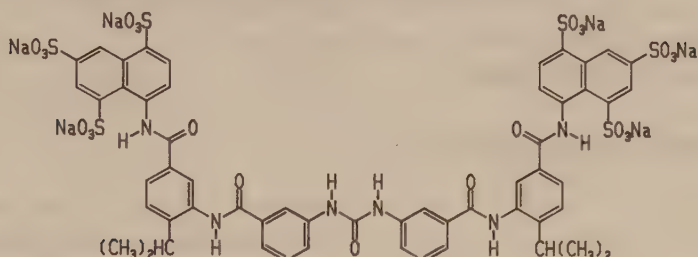
IR-Spektrum (cm⁻¹):

3440	2960	1650	1615	1570	1530	1350
1300	1230	1200	1075	1040	995	895
835	805	760	720	685	665	

UV-Spektrum (H₂O, pH 7) Maxima nm (log_e):

234 (4,58), 314 (3,97)

**8,8'-(Carbonylbis(imino-3,1-phenylencarbonylimino-
(4-i-propyl-3,1-phenylen)carbonylimino))
bis(1,3,5-naphthalintrisulfonsäure)-hexanatriumsalz 8d**



8 g (18,9 mmol) **7d** wurden in 100 ml H₂O gelöst und mit 15 ml 2 M Phosgenlösung nach Methode 5 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde mit Methanol gerührt, bis ein rein weißer Niederschlag (NaCl) zurückblieb und abfiltriert werden konnte.

Ausbeute: 5,6 g (77% d.Th.) DC FM 1: hRf 22

NaCl-Gehalt: 10,9% (T₁)

Äqu. Masse: ber./gef.: 274,5 / 272,9 (T₃)

C₅₅H₄₂N₆Na₆O₂₃S₆·9H₂O (1647,45) Ber.(%): C: 40,09 H: 3,67 N: 5,10
 für 84,9% Gehalt Ber.(%): C: 34,03 H: 3,11 N: 4,33

Gef.(%): C: 34,12 H: 3,07 N: 4,32

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

- 1,21 (d, J = 6,8 Hz; 12 H; 2(2-CH₃))
- 3,20 (m, 2 H; 2(-CH-), teilweise vom H₂O-Restsignal verdeckt)
- 7,43 (d, J = 8,3 Hz, 2 H; 2(H-5''))
- 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 2 H; 2(H-5'))
- 7,64 (d, J = 8,3 Hz, 2 H; 2(H-4''))
- 7,82 (d, J = 8,3 Hz, 2 H; 2(H-6''))
- 7,88 (s, 2 H; 2(H-2''))
- 7,97 (s, 2 H; 2(H-2'))
- 8,01 (d, J = 8,2 Hz, 2 H; 2(H-7))
- 8,07 (d, J = 8,2 Hz, 2 H; 2(H-6))
- 8,16 (d, J = 8,0 Hz, 2 H; H-6')
- 8,60 (d, J = 1,9 Hz, 2 H; 2(H-4))
- 9,38 (d, J = 1,9 Hz, 2 H; 2(H-2))
- 9,44 (s, 2 H; -NH-CO-NH-, D₂O+CF₃COOD austauschbar)
- 10,11 (s, 2 H; 2(CO-NH-1'), D₂O+CF₃COOD austauschbar)
- 12,64 (s, 2 H; 2(CO-NH-1), D₂O+CF₃COOD austauschbar)

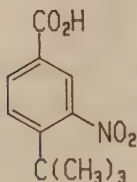
IR-Spektrum (cm^{-1}):

3440	2960	1640	1590	1535	1480	1430
1330	1300	1195	1075	1040	995	890
840	805	750	715	685	665	

UV-Spektrum (H_2O , pH 7) Maxima nm ($\log \epsilon$):

238 (4,90), 312 (4,24)

4-t-Butyl-3-nitrobenzoesäure 17



50 g (0,28 mol) 4-t-Butyl-benzoesäure wurden in 200 ml H_2SO_4 conc. suspendiert. 28,2 g (0,28 mol) KNO_3 wurden in 200 ml H_2SO_4 conc. gelöst und tropfenweise zur auf 0°C gekühlten Suspension gegeben. Die entstandene Lösung wurde noch 60 min bei 0°C gerührt, anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Der Ansatz wurde auf Eis

gegossen. Das Produkt wurde abfiltriert, neutral gewaschen und bei 100°C getrocknet.

Ausbeute: 58 g (92% d. Th.)

Schmp.: 161°C (Lit. 163°C^{60})

DC FM 2: hRf 77

Äqu. Masse: ber./gef.: 223,2 / 220,6 (T_2)

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ (223,23) Ber.(%): C: 59,18 H: 5,87 N: 6,27

Gef.(%): C: 59,58 H: 5,96 N: 6,02

60-MHz- ^1H -NMR-Spektrum ($\text{DMSO}-d_6$): d/ppm:

1,37 (s, 9 H; $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$)

7,79 (d, $J = 8$ Hz, 1 H; H-5)

7,99 (d, $J = 2$ Hz, 1 H; H-2)

8,07 (dd, $J = 2$ Hz, $J = 8$ Hz, 1 H; H-6)

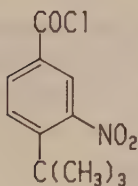
IR-Spektrum (cm^{-1}):

2960	2660	2540	1690	1610	1530	1420
1365	1295	1265	1245	1185	1145	1060
1015	900	850	805	760	715	665

Massenspektrum (90°C): m/z (rel. Int. %):

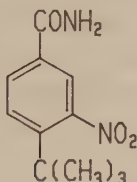
224(2)	223(14)	209(12)	208(100)	178(29)	163(23)	115(64)
91(85)	77(49)	65(31)				

4-t-Butyl-3-nitrobenzoylchlorid 2e



118 g (0,53 mol) 4-t-Butyl-3-nitrobenzoesäure wurden in 150 ml Toluol und 3 ml DMF mit 58 ml (0,58 mol) SOCl_2 nach Methode 2 umgesetzt. Anschließend wurde das Rohprodukt durch Destillation gereinigt. $\text{Kp}_{0,6}$: 134–136°C (Kp_{16} : 174–176°C⁶²)
Auswaage: 122,2 g (95% d. Th.)

4-t-Butyl-3-nitrobenzamid 18



0,5 ml (3 mmol) Säurechlorid **2e** wurden tropfenweise in 10 ml NH_3 gegeben. Der entstehende schmierige, weiße Niederschlag wurde abfiltriert, mit insgesamt 70 ml H_2O gewaschen und bei 50°C getrocknet.

Ausbeute: 0,36 g (60% d. Th.)

DC FM 2: hRf 55

Schmp.: 79°C (Lit. 85°C⁶²)

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ (222,34) Ber.(%): C: 59,44 H: 6,34 N: 12,60

Gef.(%): C: 59,00 H: 6,39 N: 12,38

250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum ($\text{DMSO}-d_6$): d/ppm:

1,36 (s, 9 H; $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$)

7,60 + 8,31 (2s, 2 H; $-\text{CONH}_2$, $\text{D}_2\text{O}+\text{CF}_3\text{COOD}$ austauschbar)

7,78 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H; H-5)

7,99 (d, $J = 1,6$ Hz, 1 H; H-2)

8,03 (dd, $J = 8,4$ Hz, $J = 1,6$ Hz, 1 H; H-6)

IR-Spektrum (cm^{-1}):

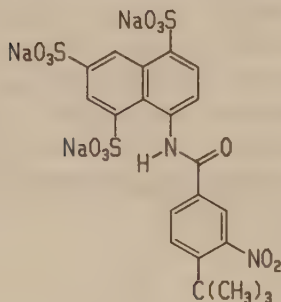
3420	3200	2970	1660	1620	1530	1470	
1395	1365	1250	1200	1140	1110	910	
845	795	765	735	675			

Massenspektrum (80°C): m/z (rel. Int. %):

| 222(28) | 207(100) | 177(25) | 162(27) | 115(43) | 91(37) |

8-(4-t-Butyl-3-nitrobenzamido)-

1,3,5-naphthalintrisulfonsäure-trinatriumsalz **3e**



49 g (110 mmol) Sulfonsäure **1**
wurden in 500 ml H₂O gelöst mit
30 g (120 mmol) Säurechlorid **2e**,
gelöst in 150 ml Toluol, nach
Methode 1 umgesetzt.

Ausbeute: 70 g (97% d.Th.)

DC FM 1: hRf 60

NaCl-Gehalt: 7,8% (T₁)

Äqu. Masse: ber./gef.: 248,2 / 247,0 (T₃)

C₂₁H₁₇N₂Na₃O₁₂S₃·5H₂O (744,60) Ber.(%): C: 33,87 H: 3,65 N: 3,76
für 87,9% Gehalt

Ber.(%): C: 29,79 H: 3,20 N: 3,30

Gef.(%): C: 29,79 H: 2,77 N: 3,22

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

1,42 (s, 9 H; -C(CH₃)₃)

7,85 (d, J = 8,5 Hz, 1 H; H-5')

8,03 (d, J = 8,2 Hz, 1 H; H-7)

8,09 (d, J = 8,2 Hz, 1 H; H-6)

8,23 (s, 1 H; H-2')

8,32 (d, J = 8,5 Hz, 1 H; H-6')

8,62 (d, J = 1,9 Hz, 1 H; H-4)

9,41 (d, J = 1,9 Hz, 1 H; H-2)

12,79 (s, 1 H; -CONH-, D₂O+CF₃COOD austauschbar)

IR-Spektrum (cm⁻¹):

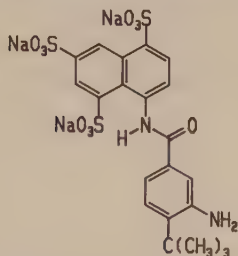
3440	2960	1650	1615	1530	1485	1370
1340	1230	1200	1065	1045	995	840
805	760	715	685	665		

UV-Spektrum (H₂O, pH 7) Maxima nm (logε) :

238 (3,96), 314 (3,96)

8-(3-Amino-4-*t*-butylbenzamido)-

1,3,5-naphthalintrisulfonsäure-trinatriumsalz 4e



57 g (88 mmol) **3e** wurden in 600 ml H₂O gelöst und mit 400 mg Pd/C nach Methode 4 hydriert.
Ausbeute: 53.8 g (97% d.Th.)
DC FM 1: hRf 64
NaCl-Gehalt: 7,4% (T₁)

Äqu. Masse: ber./gef.: 238,2 / 241,6 (T₃)

C₂₁H₁₉N₂Na₃O₁₀S₃·5H₂O (714,63) Ber.(%): C: 35,29 H: 4,09 N: 3,92
für 87,8% Gehalt

Ber.(%): C: 30,71 H: 3,59 N: 3,44

Gef.(%): C: 31,01 H: 3,67 N: 3,38

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

1,38 (s, 9 H; -C(CH₃)₃)

4,89 (s, 2 H; -NH₂, D₂O+CF₃COOD austauschbar)

7,15 (d, J = 8,5 Hz, 1 H; H-5')

7,33 (m, 2 H; H-2', H-6')

7,97 (d, J = 8,2 Hz, 1 H; H-7)

8,05 (d, J = 8,2 Hz, 1 H; H-6)

8,59 (d, J = 1,9 Hz, 1 H; H-4)

9,39 (d, J = 1,9 Hz, 1 H; H-2)

12,44 (s, 1 H; -CONH-, D₂O+CF₃COOD austauschbar)

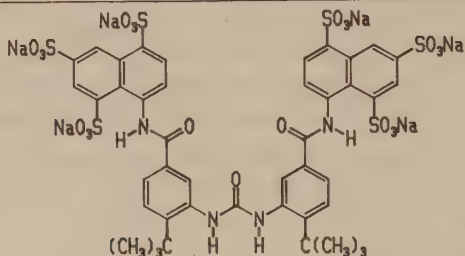
IR-Spektrum (cm⁻¹):

3440	2960	1640	1530	1410	1330	1200
1075	1045	995	880	840	805	760
725	685	665				

UV-Spektrum (H₂O, pH 7) Maxima nm (log ε) :

238 (4,54), 314 (3,97)

8,8'-(Carbonylbis(imino(4-t-butyl-3,1-phenylencarbonylimino)))-
bis(1,3,5-naphthalintrisulfonsäure)-hexanatriumsalz 5e



9,7 g (14,8 mmol) **4e** wurden in 100 ml H₂O gelöst mit Phosgenlösung nach Methode 5 umgesetzt. Als mit 50 mmol Phosgen die Umsetzung noch nicht vollständig war, wurde der Ansatz zur Trockne eingeeengt und ein großer Teil des Kochsalzes durch Aufnehmen der Substanz in Methanol entfernt. Dann wurde erneut mit 20 ml 2M Phosgenlösung zur Reaktion gebracht.

Ausbeute: 8,5 g (78,4% d.Th.)

DC FM 1: hRf 23

NaCl-Gehalt: 11,8% (T₁)

Äqu. Masse: ber./gef.: 239,5 / 237,0 (T₃)

C₄₃H₃₆N₄Na₆O₂₁S₆·9H₂O (1437,25) Ber.(%): C: 35,93 H: 3,78 N: 3,89
für 85,9% Gehalt Ber.(%): C: 30,86 H: 3,24 N: 3,34

Gef.(%): C: 31,25 H: 3,18 N: 3,30

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

1,39 (s, 18 H; 2(-C(CH₃)₃))

7,50 (d, J = 8,4 Hz, 2 H; 2(H-5'))

7,88 (d, J = 1,7 Hz, 2 H; 2(H-2'))

8,04-8,11 (m, 8 H; 2(H-6, H-7, H-6'), -NH-CO-NH-,

D₂O+CF₃COOD austauschbar

8,63 (d, J = 1,9 Hz, 2 H; 2(H-4))

9,39 (d, J = 1,9 Hz, 2 H; 2(H-2))

12,61 (s, 2 H; 2(-CONH-), D₂O+CF₃COOD austauschbar)

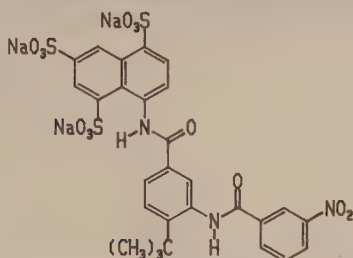
IR-Spektrum (cm⁻¹):

3440	2960	1650	1530	1400	1330	1225
1195	1075	1045	995	900	845	805
760	705	685	665			

UV-Spektrum (H₂O, pH 7) Maxima nm (log ε) :

202 (4,79), 238 (4,82), 314 (4,29)

**8-(3-(3-Nitrobenzamido)-4-t-butylbenzamido)-
1,3,5-naphthalintrisulfonsäure-trinatriumsalz**



6e

4 g (64 mmol) **4e** wurden in 275 ml H_2O gelöst und mit 12 g (74 mmol) 3-Nitrobenzoylchlorid, gelöst in 150 ml Toluol, nach Methode 1 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde

durch Aufnehmen in Methanol weitgehend von NaCl befreit.

Ausbeute: 52,3 g (96% d.Th.)

DC FM 1: hRf 51

NaCl-Gehalt: 6,2% (T_1)

Äqu. Masse: ber./gef.: 281,9 / 281,1 (T_3)

$\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{Na}_3\text{O}_{13}\text{S}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (845,73) Ber.(%): C: 39,76 H: 3,57 N: 4,97

für 85,16% Gehalt Ber.(%): C: 33,86 H: 3,04 N: 4,23

Gef.(%): C: 34,36 H: 3,12 N: 4,17

250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum ($\text{DMSO}-d_6$): d/ppm:

1,40 (s, 9 H; $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$)

7,58 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H; H-5')

7,78 (s, 1 H; H-2')

7,86 (t, $J = 8,2$ Hz, 1 H; H-5'')

8,00 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H; H-7)

8,08 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H; H-6)

8,14 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H; H-6')

8,44 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H; H-6'', H-4'')

8,56 (d, $J = 1,8$ Hz, 1 H; H-4)

8,80 (s, 1 H; H-2'')

9,35 (d, $J = 1,8$ Hz, 1 H; H-2)

10,10 (s, 1 H; $-\text{CONH}-1'$, $\text{D}_2\text{O} + \text{CF}_3\text{COOD}$ austauschbar)

12,68 (s, 1 H; $-\text{CONH}-1$, $\text{D}_2\text{O} + \text{CF}_3\text{COOD}$ austauschbar)

IR-Spektrum (cm^{-1}):

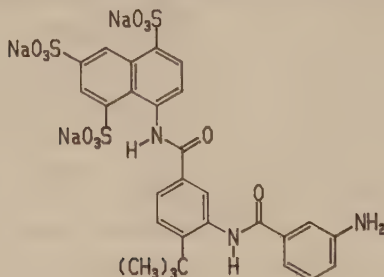
3440	2960	1655	1530	1350	1335	1225	
1220	1075	1045	995	900	835	805	
755	715	685	665				

UV-Spektrum (H_2O , pH 7) Maxima nm ($\log \epsilon$):

210 (4,69), 220 (4,63), 234 (4,64), 314 (4,03)

**8-(3-(3-Aminobenzamido)-4-t-butylbenzamido)-
1,3,5-naphthalintrisulfonsäure-trinatriumsalz**

7e



40,0 g (49, mmol) **6e**
wurden in 600 ml H₂O
gelöst und nach Metho-
de 4 mit 300 mg Pd/C
hydriert.

Ausbeute: 37,0 g
(95% d.Th.)

DC FM 1: hRf 46

NaCl-Gehalt: 4,9% (T₁)

Äqu. Masse: ber./gef.: 271,9 / 275,6 (T₃)

C₂₈H₂₄N₃Na₃O₁₁S₃·4H₂O (815,75) Ber.(%): C: 41,28 H: 3,95 N: 5,15
für 91,6% Gehalt Ber.(%): C: 37,18 H: 3,61 N: 4,71

Gef.(%): C: 37,81 H: 3,53 N: 4,56

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

1,40 (s, 9 H; -C(CH₃)₃)

6,78 (d, J = 8,2 Hz, 1 H; H-4'')

7,18 (m, 3 H; H-2'', H-5'', H-6'')

7,56 (d, J = 8,2 Hz, 1 H; H-5')

7,73 (s, 1 H; H-2')

7,98 (d, J = 8,2 Hz, 1 H; H-7)

8,02 (d, J = 8,2 Hz, 1 H; H-6)

8,13 (d, J = 8,2 Hz, 1 H; H-6')

8,59 (d, J = 1,8 Hz, 1 H; H-4)

9,34 (d, J = 1,8 Hz, 1 H; H-2)

9,76 (s, 1 H; -CONH-1', D₂O+CF₃COOD austauschbar)

12,56 (s, 1 H; -CONH-1, D₂O+CF₃COOD austauschbar)

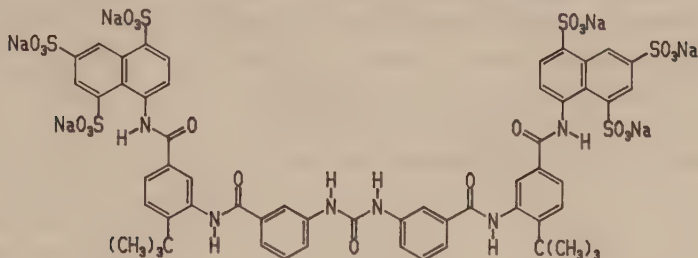
IR-Spektrum (cm⁻¹):

3440	2960	1640	1520	1480	1400	1330	
1255	1195	1075	1045	995	885	835	
805	735	685	665				

UV-Spektrum (H₂O, pH 7) Maxima nm (log_ε):

204 (4,63), 210 (4,62), 220 (4,64), 230 (4,65), 236 (4,65),
312 (4,06)

8,8'-(Carbonylbis(imino-3,1-phenylencarbonylimino-
(4-t-butyl-3,1-phenyl)carbonylimino))-
bis(1,3,5-naphthalintrisulfonsäure)-hexanatriumsalz 8e



14,0 g (18 mmol) **7e** wurden in 100 ml H₂O gelöst und mit insgesamt 70 ml Phosgenlösung (140 mmol) nach Methode 5 umgesetzt. Der Ansatz wurde eingengt, das Rohprodukt abfiltriert. Durch Suspension in Methanol und anschließende Filtration ließ sich ein Teil des NaCl abtrennen. Ausbeute: 12,4 g (84% d.Th.)

DC FM 1: hRf 22

NaCl-Gehalt: 7,7% (T₁)

Äqu. Masse: ber./gef.: 279,3 / 280,8 (T₃)

C₅₇H₄₆N₆Na₆O₂₃S₆·9H₂O (1675,50) Ber.(%): C: 40,86 H: 3,85 N: 5,01
 für 86,4% Gehalt Ber.(%): C: 34,65 H: 3,32 N: 4,32

Gef.(%): C: 35,30 H: 3,48 N: 4,17

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

- 1,43 (s, 18 H; 2(-C(CH₃)₃))
- 7,48 (t, J = 7,9 Hz, 2 H; 2(H-5''))
- 7,59 (d, J = 8,2 Hz, 2 H; 2(H-5'))
- 7,65 (d, J = 7,9 Hz, 2 H; 2(H-4''))
- 7,76 (s, 2 H; 2(H-2''))
- 7,86 (d, J = 7,9 Hz, 2 H; 2(H-6''))
- 7,96 (s, 2 H; 2(H-2'))
- 8,03 (d, J = 8,2 Hz, 2 H; 2(H-7))
- 8,08 (d, J = 8,2 Hz, 2 H; 2(H-6))
- 8,18 (d, J = 8,2 Hz, 2 H; 2(H-6'))
- 8,62 (d, J = 1,8 Hz, 2 H; 2(H-4))
- 9,25 (s, 2 H; -NH-CO-NH-, D₂O+CF₃COOD austauschbar)
- 9,40 (d, J = 1,8 Hz, 2 H; 2(H-2))
- 10,03 (s, 2 H; 2(-CONH-1'), D₂O+CF₃COOD austauschbar)
- 12,68 (s, 2 H; 2(-CONH-1), D₂O+CF₃COOD austauschbar)

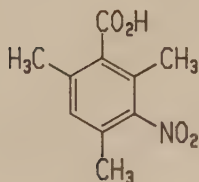
IR-Spektrum (cm^{-1}):

3440	2960	1650	1590	1525	1480	1340	
1200	1150	1065	1040	995	890	840	
805	730	705	685	665			

UV-Spektrum (H_2O , pH 7) Maxima nm ($\log \epsilon$):

240 (4,95), 300 (4,27), 316 (4,27)

3-Nitro-2,4,6-trimethylbenzoesäure 19



10,0 g (60 mmol) 2,4,6-Trimethylbenzoesäure wurden in 60 ml Acetanhydrid suspendiert. Zur auf 0°C gekühlten Suspension wurden 12 ml Nitriergemisch zugegeben, das bei 0°C aus 4 g Eisessig, 4 g Acetanhydrid und 4,2 ml HNO_3 (d 1,5) hergestellt worden war.

Die entstandene Lösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend auf 50 g Eis gegossen. Der Niederschlag wurde abfiltriert, neutral gewaschen und bei 100°C getrocknet.

Ausbeute: 8,39 g (67% d.Th.)

Schmp.: 181°C (Lit. 182°C^{36})

DC FM 1: hRf 78

Äqu. Masse: ber./gef.: 209,3 / 210,5 (T_2)

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_4$ (209,25) Ber.(%): C: 57,41 H: 5,30 N: 6,69

Gef.(%): C: 57,72 H: 5,34 N: 6,69

60-MHz- ^1H -NMR-Spektrum ($\text{DMSO}-d_6$): d/ppm:

2,17 (s, 3 H; $-\text{CH}_3$)

2,22 (s, 3 H; $-\text{CH}_3$)

2,29 (s, 3 H; $-\text{CH}_3$)

7,21 (s, 1 H; H-5)

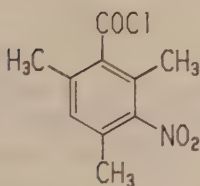
IR-Spektrum (cm^{-1}):

2980	2880	2640	2540	1705	1605	1525	
1430	1365	1285	1220	1135	1030	920	
880	855	795	775	630			

Massenspektrum (35°C): m/z (rel. Int. %):

210(2)	209(19)	192(39)	174(11)	146(6)	133(7)	120(11)	
119(13)	118(13)	93(15)	83(35)	57(64)	43(100)		

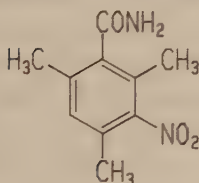
3-Nitro-2,4,6-trimethylbenzoylchlorid 2g



30 g (143 mmol) **19** wurden in 50 ml Toluol und 1 ml DMF mit 20 ml (220 mmol) SOCl_2 nach Methode 2 umgesetzt. Das Säurechlorid war ein Öl, das ohne weitere Reinigung verarbeitet wurde.

Ausbeute: 30,3 g (93% d.Th.)

3-Nitro-2,4,6-trimethylbenzamid 20



In 10 ml NH_3 conc. wurden 1,0 g (4 mmol) Säurechlorid **2g** eingetragen. Der sich bildende Niederschlag wurde abfiltriert, neutral gewaschen und unter Vakuum über Blaugel getrocknet.

Auswaage: 700 mg (71% d.Th.)

400 mg wurden aus 10 ml H_2O umkristallisiert.

Schmp.: 157°C (Lit. 158°C³⁶)

DC FM 2: hRf 60

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$ (208,21) Ber.(%): C: 57,68 H: 5,81 N: 13,45

Gef.(%): C: 57,47 H: 5,79 N: 13,32

250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum ($\text{DMSO}-d_6$): d/ppm:

2,14 (s, 3 H; $-\text{CH}_3$ an C-6)

2,21 (s, 3 H; $-\text{CH}_3$ an C-4)

2,27 (s, 3 H; $-\text{CH}_3$ an C-2)

7,18 (s, 1 H; H-5)

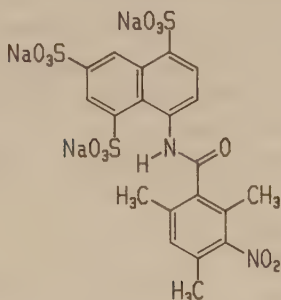
7,72 + 7,93 (2s, 2 H; $-\text{CONH}_2$)

IR-Spektrum (cm^{-1}):

3440	3160	1705	1680	1610	1520	1440	
1365	1285	1225	1140	1035	950	880	
855	795	780	680	665			

8-(3-Nitro-2,4,6-trimethylbenzamido)

-1,3,5-naphthalintrisulfonsäure-trinatriumsalz 3g



Eine Lösung von 45 g (100 mmol) Sulfonsäure wurde mit 100 ml Toluol überschichtet. Zum stark gerührten Ansatz wurde das flüssige Säurechlorid **2g** in 1 ml Portionen gegeben (Methode 1). Zwischen- durch wurde die Toluolphase zwei- mal im Scheidetrichter abgetrennt und durch neues Toluol ersetzt.

Im DC konnte nach Zugabe von 250 mmol **2g** noch Sulfonsäure nachgewiesen werden. Das Toluol wurde abgetrennt, die H₂O-Phase wurde mit Ether extrahiert. Durch Abfiltrieren von in Methanol schlechtlöslichem NaCl erfolgte eine erste Reinigung. 46 g Rohpro- dukt wurden portionweise durch Säulenchromatographie gereinigt. 10 g wurden in 10 ml NH₃ conc. gelöst auf die Säule (200 g Kieselgel) gebracht. Eluiert wurde mit Isopropanol:NH₃ conc. 5:2. Ausbeute: 30,3 g (47,3% d.Th.)

DC FM 1: hRf 57

NaCl-Gehalt: 12,5% (T₁)

12 g wurden nach Methode 6 aufgearbeitet.

NaCl-Gehalt: 0% (T₁)

Äqu. Masse: ber./gef.: 231,5 / 222,2 (T₃)

C₂₀H₁₅N₂Na₃O₁₂S₃·3H₂O (694,51) Ber.(%): C: 34,50 H: 3,05 N: 4,03
für 97% Gehalt

Ber.(%): C: 33,47 H: 2,96 N: 3,91

Gef.(%): C: 33,51 H: 2,96 N: 3,94

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

2,21 (s, 3 H; -CH₃ an C-6')

2,25 (s, 3 H; -CH₃ an C-4')

2,35 (s, 3 H; -CH₃ an C-2')

7,20 (s, 1 H; H-5')

8,08 (d, J = 8,3 Hz, 1 H; H-7)

8,53 (d, J = 8,3 Hz, 1 H; H-6)

8,55 (d, J = 1,9 Hz, 1 H; H-4)

9,36 (d, J = 1,9 Hz, 1 H; H-2)

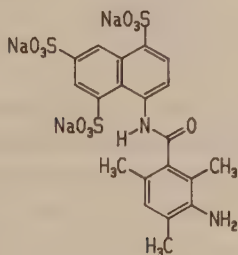
12,89 (s, 1 H; -CONH-, D₂O+CF₃COOD austauschbar)

IR-Spektrum (cm^{-1}):

3440	1640	1535	1370	1335	1230	1165	
1065	1040	990	910	870	845	805	
780	735	690	665				

8-(3-Amino-2,4,6-trimethylbenzamido)

-1,3,5-naphthalintrisulfonsäure-trinatriumsalz 4g



4,0 g (6,5 mmol) **3g** wurden in 80 ml H_2O gelöst und mit 100 mg Pd/C nach Methode 4 hydriert.

Ausbeute: 3,6 g (89% d.Th.)

DC FM 1: hRf 49

NaCl-Gehalt: 0% (T_1)

Äqu. Masse: ber./gef.: 239,5 / 242,2 (T_3)

$\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{S}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (667,6) Ber.(%): C: 35,98 H: 3,92 N: 4,19

Gef.(%): C: 35,59 H: 3,53 N: 4,26

250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum ($\text{DMSO}-d_6$): d/ppm:

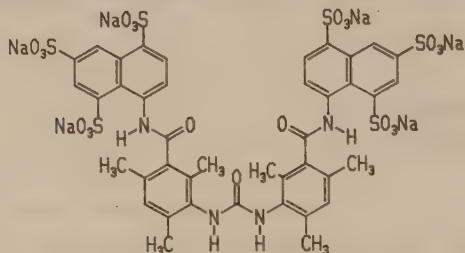
- 2,50 (s, 3 H; $-\text{CH}_3$ an C-4')
- 2,51 (s, 3 H; $-\text{CH}_3$ an C-2')
- 2,52 (s, 3 H; $-\text{CH}_3$ an C-6')
- 4,40 (s, 2 H; $-\text{NH}_2$, austauschbar)
- 6,65 (s, 1 H; H-5')
- 8,04 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H; H-7)
- 8,54 (d, $J = 2$ Hz, 1 H; H-4)
- 8,56 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H; H-6)
- 9,34 (d, $J = 2$ Hz, 1 H; H-2)

12,51 (s, 1 H; $-\text{CONH}-$, $\text{D}_2\text{O} + \text{CF}_3\text{COOD}$ austauschbar)

IR-Spektrum (cm^{-1}):

3440	2920	1630	1570	1525	1485	1415	
1330	1255	1195	1155	1070	1040	990	
985	845	800	770	710	685	665	

8,8'-(Carbonylbis(imino(2,4,6-trimethyl-3,1-phenylen)carbonylimino))-bis(1,3,5-naphthalintrisulfonsäure)-hexanatriumsalz 5g



3,5 g (6 mmol) **4g** als Säure wurden in 100 ml H₂O gelöst mit 30 mmol Phosgen nach Methode 5 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde wie **3g** säulenchromatographisch gereinigt und nach Methode 6 aufgearbeitet.

Ausbeute: 1,6 g (23% d.Th.)

NaCl-Gehalt: 0% (T₁)

Äqu. Masse: ber./gef.: 220,5 / 220,4 (T₃)

C₄₁H₃₆N₄O₂₁S₆·12H₂O (1323,0) Ber.(%): C: 37,22 H: 4,11 N: 4,23

Gef.(%): C: 36,26 H: 4,18 N: 4,70

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

2,24 (s, 12 H; 2(-CH₃ an C-4', -CH₃ an C-6'))

2,28 (s, 6 H; 2(-CH₃ an C-2'))

6,91 (s, 2 H; 2(H-5'))

7,74 (s, 2 H; (-NH-CO-NH-), D₂O+CF₃COOD austauschbar)

8,05 (d, J = 8,3 Hz, 2 H; 2(H-7))

8,54 (d, J = 8,3 Hz, 2 H; 2(H-6))

8,55 (d, J = 1,9 Hz, 2 H; 2(H-4))

9,35 (d, J = 1,9 Hz, 2 H; 2(H-2))

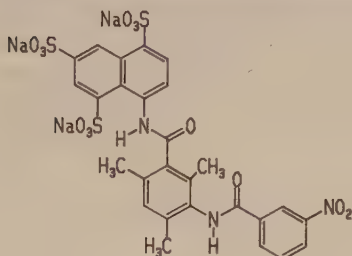
12,64 (s, 2 H; 2(-CONH-), D₂O+CF₃COOD austauschbar)

IR-Spektrum (cm⁻¹):

3400	1640	1545	1335	1225	1155	1060	
1045	930	855	800	780	730	710	
690	660	635					

8-(3-(3-Nitrobenzamido)-2,4,6-trimethylbenzamido)

-1,3,5-naphthalintrisulfonsäure-trinatriumsalz 6g



10 g (18 mmol) **4g** wurden in 100 ml H₂O gelöst und mit 4 g (22 mmol) 3-Nitrobenzoylchlorid, gelöst in 20 ml Toluol, nach Methode 1 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde in 90 ml Methanol aufgenommen, NaCl wurde abfiltriert.

Ausbeute: 6,8 g (52% d.Th.)

NaCl-Gehalt: 5,2% (T₁)

Äqu. Masse: ber./gef.: 280,2 / 278,0 (T₃)

C₂₇H₂₀N₃Na₃O₁₃S₃·3,5H₂O (822,6) Ber.(%): C: 39,41 H: 3,30 N: 5,10

für 88,9% Gehalt Ber.(%): C: 36,08 H: 3,02 N: 4,67

Gef.(%): C: 36,29 H: 3,28 N: 4,49

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

2,18 (s, 6 H; 2(-CH₃))

2,33 (s, 3 H; -CH₃)

7,02 (s, 1 H; H-5')

7,84 (t, J = 8,0 Hz, 1 H; H-5'')

8,07 (d, J = 8,4 Hz, 1 H; H-7)

8,41-8,46 (m, 2 H; H-4'', H-6'')

8,49-8,59 (m, 2 H; H-4', H-6')

8,84 (d, J = 1,9 Hz, 1 H; H-2'')

9,36 (d, J = 1,9 Hz, 1 H; H-2')

10,27 (s, 1 H; -CONH-1', D₂O+CF₃COOD austauschbar)

12,75 (s, 1 H; -CONH-1, D₂O+CF₃COOD austauschbar)

IR-Spektrum (cm⁻¹):

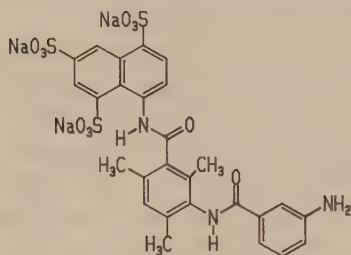
3440	1675	1610	1540	1355	1335	1195
1065	1040	895	815	800	760	730
685	665					

UV-Spektrum (H₂O, pH 7) Maxima nm (log ε) :

222 (4,95) 252 (4,55) 316 (3,97)

8-(3-(3-Aminobenzamido)-2,4,6-trimethylbenzamido)

-1,3,5-naphthalintrisulfonsäure-trinatriumsalz 7g



8 g (11 mmol) **6g** wurden in 200 ml H₂O gelöst mit 200 mg Pd/C nach Methode 4 hydriert. Das Rohprodukt wurde nach Methode 6 aufgearbeitet.

Ausbeute: 6,0 g (77% d.Th.)

DC FM 1: hRf 57

NaCl-Gehalt: 0% (T₁)

C₂₇H₃₇N₅O₁₁S₃·3H₂O (736,82) Ber.(%): C: 44,01 H: 5,20 N: 9,51
für 81,9% Gehalt Ber.(%): C: 36,04 H: 4,25 N: 7,78

Gef.(%): C: 35,99 H: 4,28 N: 7,80

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

2,17 (s, 6 H; 2(-CH₃))

2,33 (s, 3 H; -CH₃)

4,6 (s, 2 H; NH₂, D₂O+CF₃COOD austauschbar)

7,01 (s, 1 H; H-5')

7,57 (d, J = 8 Hz, 1 H; H-4'')

7,67 (t, J = 8 Hz, 1 H; H-5'')

7,97 (s, 1 H; H-2'')

8,06-8,13 (m, 2 H; H-7, H-6'')

8,55-8,59 (m, 2 H; H-4, H-6)

9,36 (d, J = 2 Hz, 1 H; H-2)

10,07 (s, 1 H; -CONH-1', D₂O+CF₃COOD austauschbar)

12,75 (s, 1 H; -CONH-1, D₂O+CF₃COOD austauschbar)

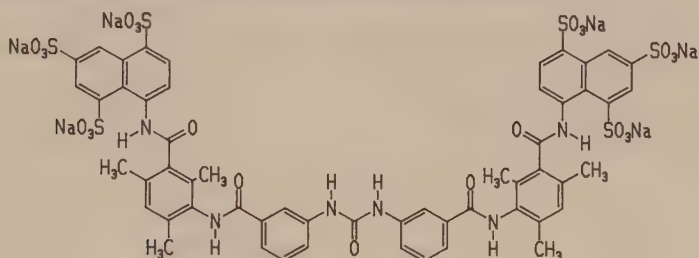
IR-Spektrum (cm⁻¹):

3440	1630	1530	1485	1325	1235	1175	
1145	1060	1035	945	890	805	790	
715	685	620					

UV-Spektrum (H₂O, pH 7) Maxima nm (logε)

224 (4,22) 252 (4,18) 320 (3,62)

8,8'-(Carbonylbis(imino-3,1-phenylencarbonylimino-
(2,4,6-trimethyl-3,1-phenylen)carbonylimino))-
bis(1,3,5-naphthalintrisulfonsäure)-hexanatriumsalz 8g



3,5 g (4,6 mmol) **7g** wurden in 50 ml H₂O gelöst und mit 30 ml Phosgenlösung (30 mmol) nach Methode 5 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde mit Methanol gerührt, bis ein weißer Niederschlag (NaCl) übrigblieb. Die Lösung wurde zur Trockne eingengt. Das Produkt wurde anschließend nach Methode 6 aufgearbeitet.

DC FM 1: hRf 46

Äqu. Masse: ber./gef.: = 274,5 / 280,6 (T₃)

C₅₅H₄₂N₆Na₆O₂₃S₆·9H₂O (1647,3) Ber.(%) : C: 40,09 H: 3,61 N: 5,11
für 93% Gehalt Ber.(%) : C: 37,65 H: 3,44 N: 4,79

Gef.(%) : C: 37,51 H: 3,63 N: 4,72

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

- 2,18 (s, 12 H; 4(-CH₃))
- 2,33 (s, 6 H; 2(-CH₃))
- 6,99 (s, 2 H; 2(H-5'))
- 7,44 (t, J = 7,9 Hz, 2 H; 2(H-5''))
- 7,66 (d, J = 7,9 Hz, 2 H; 2(H-4''))
- 7,81 (d, J = 7,9 Hz, 2 H; 2(H-6''))
- 7,95 (s, 2 H; 2(H-2''))
- 8,09 (d, J = 8,3 Hz, 2 H; 2(H-7))
- 8,55-8,59 (m, 4 H; 2(H-4, H-6))
- 8,93 (s, 2 H; -NH-CO-NH-, D₂O austauschbar)
- 9,41 (d, J = 1,9 Hz, 2 H; 2(H-2))
- 9,86 (s, 2 H; 2(-CONH-1', D₂O+CF₃COOD austauschbar)
- 12,73 (s, 2 H; -CONH-1, D₂O+CF₃COOD austauschbar)

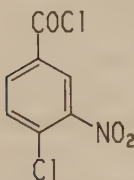
IR-Spektrum (cm^{-1}):

3440	1625	1525	1505	1485	1325	1230
1180	1150	1065	1035	900	800	755
685	660					

UV-Spektrum (H_2O , pH 7) Maxima nm ($\log \epsilon$):

222 (4,91) 250 (4,95) 318 (4,28)

4-Chlor-3-nitrobenzoylchlorid 2h

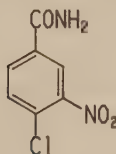


70 g (350 mmol) 4-Chlor-3-nitrobenzoesäure wurden in 200 ml Toluol und 2 ml DMF mit 46 g (390 mmol) SOCl_2 nach Methode 2 umgesetzt.

Auswaage: 69,7 g (91% d.Th.)

Schmp.: 51°C (Lit. 51°C ³⁸)

4-Chlor-3-nitrobenzamid 14



700 mg (3,4 mmol) Säurechlorid **2h** wurden in 10 ml NH_3 conc. gegeben. Nach 90 min. Rühren wurde der entstandene Niederschlag abfiltriert, mit insgesamt 100 ml H_2O gewaschen und bei 100°C getrocknet.

Schmp.: 137°C (Lit. 137°C ³⁹)

DC FM 2: hRf 50

$\text{C}_7\text{H}_5\text{ClN}_2\text{O}_3$ (200,58) Ber.(%): C: 41,91 H: 2,51 N: 13,96

Gef.(%): C: 41,93 H: 2,24 N: 13,69

250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum ($\text{DMSO}-d_6$): d/ppm:

7,79 + 8,31 (2 s, 2 H; $-\text{CONH}_2$, $\text{D}_2\text{O}+\text{CF}_3\text{COOD}$ austauschbar)

7,91 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H; H-5)

8,16 (dd, $J = 2$ Hz, $J = 8,5$ Hz, 1 H; H-6)

8,52 (d, $J = 2$ Hz, 1 H; H-2)

IR-Spektrum (cm^{-1}):

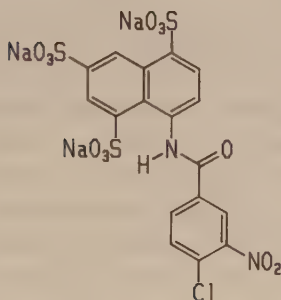
3470	3360	3280	1680	1615	1530	1405
1345	1255	1115	1050	905	845	795
785	670					

Massenspektrum (120°C): m/z (rel. Int. %):

202(21)	200(62)	186(32)	184(100)	140(15)	138(36)	112(7)
111(7)	110(26)	99(18)	75(33)	44(34)		

8-(4-Chlor-3-nitrobenzamido)-

1,3,5-naphthalintrisulfonsäure-trinatriumsalz 3h



48 g (0,1 mol) Sulfonsäure **1** als Dinatriumsalz wurden in 100 ml H₂O suspendiert. Durch Zugabe von 5 N NaOH mit pH-Stat wurde ein pH von 4 eingestellt, das entstandene Trinatriumsalz wurde mit 24 g (0,11 mol) Säurechlorid **2h** nach Methode 1 umgesetzt. Die Aufarbeitung des Produktes erfolgte nach Methode 6.

Auswaage: 67,2 g (96% d.Th.)

DC FM 1: hRf 49

NaCl-Gehalt: 3,41% (T₁)

1,0 g wurde noch einmal nach Methode 6 aufgearbeitet, der Cl⁻-Gehalt, berechnet als NaCl, betrug noch 1,4% (T₁).

Äqu. Masse: ber./gef.: 228,9 / 229,7 (T₃)

C₁₇H₈ClN₂Na₃O₁₂S₃·3H₂O (686,92) Ber.(%): C: 29,73 H: 2,05 N: 4,08
für 95,2% Gehalt Ber.(%): C: 28,31 H: 1,95 N: 3,88

Gef.(%): C: 28,13 H: 2,02 N: 3,91

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

7,97 (d, J = 8,4 Hz, 1 H; H-5')

8,04 (d, J = 8,2 Hz, 1 H; H-7)

8,11 (d, J = 8,2 Hz, 1 H; H-6)

8,44 (dd, J = 2 Hz, J = 8,4 Hz, 1 H; H-6')

8,63 (d, J = 1,9 Hz, 1 H; H-4)

8,76 (d, J = 2 Hz, 1 H; H-2')

9,42 (d, J = 1,9 Hz, 1 H; H-2)

12,86 (s, 1 H; -CO-NH-, D₂O+CF₃COOD austauschbar)

IR-Spektrum (cm⁻¹):

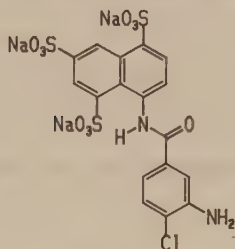
3440	3100	2340	1660	1605	1520	1470
1370	1290	1235	1190	1155	1075	1035
995	940	890	805	765	715	680

UV-Spektrum (H₂O, pH 7) Maxima nm (log ε):

238 (4,62), 286 (3,92), 298 (3,99), 308 (4,05) 318 (4,06)

8-(3-Amino-4-chlorbenzamido)-

1,3,5-naphthalintrisulfonsäure-trinatriumsalz 4h



9,5 g (15 mmol) **3h** wurden in 80 ml H₂O gelöst. Mit 0,5 N NaOH wurde ein pH-Wert von 7,5 eingestellt. Zur stark gerührten Lösung wurde langsam Fe(II)Cl₂ (21 g (105 mmol), gelöst in 100 ml H₂O) getropft, wobei der

pH-Wert durch automatischen Zusatz von NaOH konstant auf pH 7,5 gehalten wurde. Anschließend wurde durch NaOH Zusatz pH 9 eingestellt. Das ausgefallene Eisenhydroxid wurde abfiltriert. Das Filtrat wurde mit 1 N HCl auf pH 7,0 gebracht und zur Trockne eingengt. Der Rückstand wurde mit 100 ml Methanol gerührt, das Filtrat der Suspension wurde wieder zur Trockne eingengt.

Ausbeute: 8,7 g (90,4% d.Th.)

NaCl-Gehalt: 7,6% (T₁)

DC FM 1: hRf 44

Äqu. Masse: ber./gef.: 218,9 / 232,2 (T₃)

C₁₇H₁₀ClN₂Na₃O₁₀S₃·3H₂O (656,94) Ber.(%): C: 31,08 H: 2,45 N: 4,26

für 90,1% Gehalt Ber.(%): C: 27,99 H: 2,20 N: 3,83

Gef.(%): C: 28,05 H: 2,26 N: 3,83

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

aufgrund des H₂O-Restsignals kein Signal für -NH₂-Protonen sichtbar

7,28 (d, J = 8,3 Hz, 1 H; H-5')

7,35 (dd, J = 1,7 Hz, J = 8,3 Hz, 1 H; H-6')

7,46 (d, J = 1,7 Hz, 1 H; H-2')

7,95 (d, J = 7,95 Hz, 1 H; H-7)

8,06 (d, J = 8,2 Hz, 1 H; H-6)

8,60 (d, J = 1,9 Hz, 1 H; H-4)

9,38 (d, J = 1,9 Hz, 1 H; H-2)

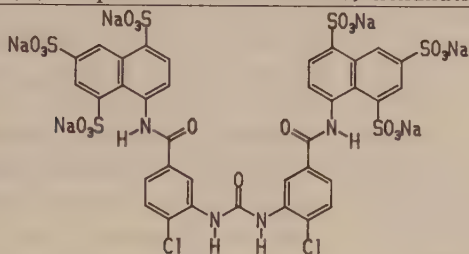
12,51 (s, 1 H; -CO-NH-, D₂O+CF₃COOD austauschbar)

IR-Spektrum (cm⁻¹):

3440	2340	1655	1620	1570	1520	1480
1420	1325	1220	1190	1070	1035	995
880	830	805	745	725	680	660

UV-Spektrum (H₂O, pH 7) Maxima nm (logε): 238(4,54), 314(3,96)

**8,8'-(Carbonylbis(imino(4-chlor-3,1-phenylen)carbonylimino))-
bis(1,3,5-naphthalintrisulfonsäure)-hexanatriumsalz 5h**



5,5 g (7,6 mmol) **4h** wurden in 150 ml H₂O gelöst mit 20 ml 2 M Toluol/Phosgen-Lösung nach Methode 5 bei pH 4 umgesetzt.

Auswaage: 5,8 g (79% d.Th.)

NaCl-Gehalt: 25,4% (T₁)

DC FM 1: hRf 22

Um den NaCl-Gehalt zu verringern, wurde das Rohprodukt mit dreimal 100 ml Methanol extrahiert. Beim 3. Mal entstand eine Fraktion mit einem NaCl-Gehalt von 2,2%.

C₃₅H₁₆Cl₂N₄Na₆O₂₁S₆·7H₂O (1355,56) Ber.(%): C: 31,01 H: 2,23 N: 4,13
für 89,6% Gehalt Ber.(%): C: 27,77 H: 1,99 N: 3,69

Gef.(%): C: 27,85 H: 2,03 N: 3,69

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

7,61 (d, J = 5,3 Hz, 2 H; 2(H-5'))

7,96-8,08 (m, 6 H; 2(H-6, H-7, H-6'))

8,62 (s, 2 H; 2(H-4))

8,67 (s, 2 H; 2(H-2'))

9,22 (s, 2 H; -NH-CO-NH-, D₂O+CF₃COOD austauschbar)

9,39 (s, 2 H; 2(H-2))

12,65 (s, 1 H; 2(-CONH-), D₂O+CF₃COOD austauschbar)

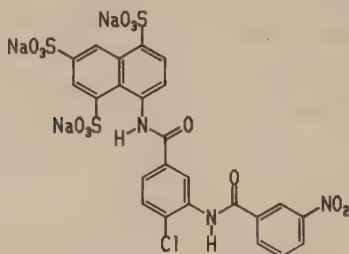
IR-Spektrum (cm⁻¹):

3440	2340	1640	1565	1525	1460	1410
1330	1290	1240	1190	1165	1150	1040
995	900	830	755	710	685	665

UV-Spektrum (H₂O, pH 7) Maxima nm (logε):

238 (4,80), 318 (4,21), 372 (2,51)

**8-(3-(3-Nitrobenzamido)-4-chlorbenzamido)-
1,3,5-naphthalintrisulfonsäure-trinatriumsalz 6h**



37,2 g (64 mmol) **4h**, gelöst in 300 ml H₂O, wurden nach Methode 1 bei pH 4 mit 18,5 g (100 mmol) 3-Nitrobenzoylchlorid, gelöst in 250 ml Toluol, umgesetzt. Der Ansatz blieb auch nach Verdünnen mit H₂O auf 3000 ml eine schleimige Gallerte, die sich sehr schlecht filtrieren ließ. Das Fil-

trat wurde zur Trockne eingengt. Auswaage: 53,1 g.

Mit Ether (Methode 3) wurde die aus dem überschüssigen Säurechlorid entstandene 3-Nitrobenzoesäure extrahiert. Durch Extraktion mit 250 ml Methanol wurde eine kochsalzarme Fraktion des Produktes erhalten.

Auswaage: 11 g

DC FM 1: hRf 49

NaCl-Gehalt: 7,8% (T₁)

Äqu. Masse: ber./gef.: 274,6 / 280,14 (T₃)

C₂₄H₁₃ClN₃Na₃O₁₃S₃·4H₂O (824,05) Ber.(%): C: 34,98 H: 2,56 N: 5,09
für 84,9% Gehalt Ber.(%): C: 29,71 H: 2,17 N: 4,33

Gef.(%): C: 29,71 H: 2,22 N: 4,33

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

7,74 (d, J = 8,4 Hz, 1 H; H-5')

7,89 (t, J = 8,0 Hz, 1 H; H-5'')

8,02 (d, J = 8,2 Hz, 1 H; H-7)

8,09 (d, J = 8,2 Hz, 1 H; H-6)

8,16 (dd, J = 2 Hz, J = 8,4 Hz, 1 H; H-6')

8,22 (d, J = 2 Hz, 1 H; H-2')

8,49 (dd, J = 1,8 Hz, J = 8,0 Hz, 2 H; H-4'', H-6'')

8,62 (d, J = 1,8 Hz, 1 H; H-4)

8,87 (d, J = 1,8 Hz, 1 H; H-2'')

9,41 (d, J = 1,8 Hz, 1 H; H-2)

10,77 (s, 1 H; -CO-NH-1', D₂O+CF₃COOD austauschbar)

12,75 (s, 1 H; -CO-NH-1, D₂O+CF₃COOD austauschbar)

IR-Spektrum (cm^{-1}):

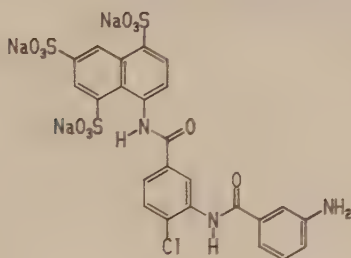
3440	2340	1640	1580	1520	1455	1415
1330	1240	1185	1075	1040	995	895
800	745	715	680	660		

UV-Spektrum (H_2O , pH 7) Maxima nm ($\log \epsilon$):

230 (4,61), 238 (4,63), 308 (3,99)

8-(3-(3-Aminobenzamido)-4-chlorbenzamido)-

1,3,5-naphthalintrisulfonsäure-trinatriumsalz 7h



5 g (6,5 mmol) **6h** wurden mit 11,1 g (56 mmol) $\text{FeCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ nach der bei **4h** beschriebenen Methode umgesetzt. Das Rohprodukt (10,6 g) wurde mit insgesamt 450 ml Methanol extrahiert. Das Produkt wurde noch anschließend nach Methode 6 aufgearbeitet.

(NaCl-Gehalt: 0% (T_1))

DC FM 1: hRf 47

NaCl-Gehalt: 23,7% (T_1)

Äqu. Masse: ber./gef.: 258,68 / 264,3 (T_3)

$\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{ClN}_3\text{Na}_3\text{O}_{11}\text{S}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (776,06) Ber.(%): C: 37,14 H: 2,72 N: 5,41

für 71,4% Gehalt

Ber.(%): C: 26,51 H: 1,94 N: 3,86

Gef.(%): C: 26,59 H: 2,04 N: 3,85

250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum (DMSO-d_6): d/ppm:

6,91 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H; H-4'')

7,22-7,32 (m, 3 H; H-2'', H-5'', H-6'')

7,68 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H; H-5')

8,01 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H; H-7)

8,08 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H; H-6)

8,13 (dd, $J = 2$ Hz, $J = 8,5$ Hz, 1 H; H-6')

8,22 (d, $J = 2$ Hz, 1 H; H-2')

8,61 (d, $J = 1,8$ Hz, 1 H; H-4)

9,40 (d, $J = 1,8$ Hz, 1 H; H-2)

10,08 (s, 1 H; -CO-NH-1', $\text{D}_2\text{O} + \text{CF}_3\text{COOD}$ austauschbar)

12,74 (s, 1 H; -CO-NH-1, $\text{D}_2\text{O} + \text{CF}_3\text{COOD}$ austauschbar)

IR-Spektrum (cm^{-1}):

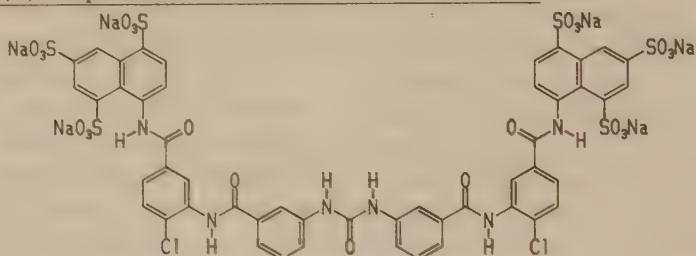
3430	1640	1580	1535	1505	1490	1465
1410	1335	1310	1230	1190	1115	1070
1040	995	890	805	750	735	685

UV-Spektrum (H_2O , pH 7) Maxima nm ($\log \epsilon$):

238 (4,55), 314 (3,91)

**8,8'-(Carbonylbis(imino-3,1-phenylencarbonylimino-
(4-chlor-3,1-phenylen)-carbonylimino))-**

bis(1,3,5-naphthalintrisulfonsäure)-hexanatriumsalz 8h



2,7 g (3,8 mmol) **7h** wurden in 50 ml H_2O gelöst und mit 20 ml Phosgenlösung (40 mmol) nach Methode 5 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde mit zweimal 50 ml Methanol gerührt. Die Lösungen wurden zur Trockne eingengt. Die erste Fraktion, 2 g, hatte einen NaCl-Gehalt von 41,1%. Die zweite Fraktion, 2,1 g, enthielt 54% NaCl. Die 4,1 g **8h** wurden nach Methode 6 aufgearbeitet.

Ausbeute: 2,1 g (76% d.Th.)

DC FM 1: hRf 27

NaCl-Gehalt: 1% (T_1)

Äqu. Masse: ber./gef.: 263,0 / 266,4,1 (T_3)

$\text{C}_{49}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{Na}_6\text{O}_{23}\text{S}_6 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (1596,14) Ber.(%): C: 36,53 H: 2,62 N: 5,21
für 96,0% Gehalt Ber.(%): C: 35,04 H: 2,52 N: 5,00

Gef.(%): C: 35,70 H: 2,43 N: 4,91

250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum ($\text{DMSO}-d_6$): d/ppm:

7,40–7,83 (m, 10 H; 2(H-5', H-2'', H-4'', H-5'', H-6''))

8,01–8,21 (m, 8 H; 2(H-6, H-7, H-2', H-6'))

8,64 (s, 2 H; 2(H-4))

9,41 (s, 2 H; 2(H-2))

9,84 (s, 2 H; -NH-CO-NH-, austauschbar)

10,29 (s, 2 H; 2(-CONH-1', $\text{D}_2\text{O} + \text{CF}_3\text{COOD}$ austauschbar))

12,73 (s, 2 H; 2(-CONH-1, $\text{D}_2\text{O} + \text{CF}_3\text{COOD}$ austauschbar))

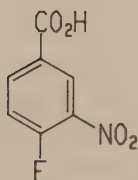
IR-Spektrum (cm^{-1}):

3460	1650	1585	1525	1485	1460	1415	
1340	1305	1220	1195	1155	1125	1075	
1040	995	890	835	805	735	685	

UV-Spektrum (H_2O , pH 7) Maxima nm ($\log \epsilon$):

234 (5,00), 310 (4,29)

4-Fluor-3-nitrobenzoesäure 11



23 ml (280 mmol) HNO_3 (d 1,46) wurden bei -20°C zu 45 ml H_2SO_4 konz. getropft. In diese Mischung wurden dann bei 0°C portionsweise insgesamt 8,0 g (57 mmol) 4-Fluorbenzoesäure eingetragen. Anschließend wurde noch eine Stunde bei 0°C gerührt und danach über Nacht bei RT. Der Ansatz wurde auf 100 g Eis gegossen. Der entstandene weiße Niederschlag wurde abgenutscht, mit Eiswasser

gewaschen und bei 50°C getrocknet.

Ausbeute: 8,2 g (77% d.Th.)

Schmp.: 122°C (Lit. $119\text{--}120^\circ\text{C}^{28}$), 122°C^{52})

DC FM 2: hRf 67

Äqu. Masse: ber./gef.: 185,1 / 186,2 (T_2)

$\text{C}_7\text{H}_4\text{FNO}_4$ (185,11) Ber.(%): C: 45,42 H: 2,18 N: 7,57

Gef.(%): C: 45,86 H: 2,20 N: 7,57

60-MHz- ^1H -NMR-Spektrum ($\text{DMSO}-d_6$): d/ppm:

7,53–7,85 (m, 1 H; H-5)

8,19–8,64 (m, 2 H; H-2, H-6)

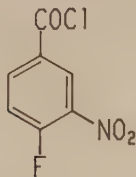
IR-Spektrum (cm^{-1}):

3080	2850	2680	2550	1710	1625	1540	
1425	1350	1290	1270	1160	1125	1080	
930	850	820	775	755	705	690	

Massenspektrum (70°C): m/z (rel. Int. %):

186(7)	185(77)	167(22)	155(28)	122(27)	99(31)	94(49)	
83(100)	75(26)	74(21)	68(23)	57(8)			

4-Fluor-3-nitrobenzoylchlorid 2i

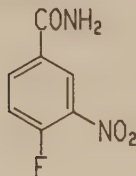


55,5 g (300 mmol) **11** wurden in 200 ml Toluol und 2 ml DMF mit 39,2 g (330 mmol) SOCl_2 nach Methode 2 umgesetzt.

Rohausbeute: 56,0 g (92% d.Th.)

Das Säurechlorid war ein Öl, das im Kühlschrank langsam erstarrte. Es wurde ohne weitere Reinigung verarbeitet.

4-Fluor-3-nitrobenzamid 12



500 mg (2,5 mmol) Säurechlorid **2i** wurden in 10 ml getrocknetem Ether gelöst. 0,5 ml conc. NH_3 wurden zugetropft. Der entstandene gelblichweiße Niederschlag wurde abfiltriert, mit insgesamt 100 ml Wasser gewaschen und bei 100°C getrocknet.

Schmp.: 151°C (Lit. 153°C⁵²)

DC FM 2: hRf 60

$\text{C}_7\text{H}_5\text{FN}_2\text{O}_3$ (184,13) Ber.(%): C: 45,66 H: 2,74 N: 15,21

Gef.(%): C: 45,68 H: 2,55 N: 15,16

60-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): d/ppm:

7,59-7,87 (m, 1 H; H-5)

8,20-8,74 (m, 2 H; H-2, H-6)

7,54-7,87 (m, 2 H; $-\text{CONH}_2$, D_2O austauschbar)

IR-Spektrum (cm^{-1}):

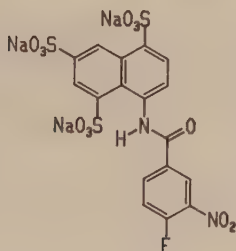
3460	3350	3280	1710	1685	1620	1585	
1415	1395	1355	1275	1260	1135	1075	
915	845	820	755	655			

Massenspektrum (70°C): m/z (rel. Int. %):

185(17)	184(97)	168(100)	122(94)	94(80)	83(31)	75(21)	
68(15)							

8-(4-Fluor-3-nitrobenzamido)-

1,3,5-naphthalintrisulfonsäure-trinatriumsalz 3i



46,5 g (0,1 mol) Sulfonsäure 1 wurden in 500 ml H₂O gelöst und mit 31,5 g (0,15 mol) Säurechlorid 2i, gelöst in 200 ml Toluol, nach Methode 1 umgesetzt.

Ausbeute: 69,5 g (91% d.Th.)

DC FM 1: hRf 41

NaCl-Gehalt: 11,3% (T₁)

Äqu. Masse: ber./gef.: 223,5 / 227,7 (T₃)

C₁₇H₈FN₂Na₃O₁₂S₃·3H₂O (670,47) Ber.(%) : C: 30,45 H: 3,11 N: 4,18
für 83,4% Gehalt Ber.(%) : C: 26,31 H: 2,59 N: 3,60

Gef.(%) : C: 26,05 H: 2,30 N: 3,64

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

7,75-7,83 (m, 1 H; H-5')

8,02-8,12 (m, 2 H; H-2', H-6')

8,59-8,63 (m, 2 H; H-4, H-7)

8,87 (dd, J = 7,4 Hz, J = 1,9 Hz, 1 H; H-6)

9,41 (d, J = 1,9 Hz, 1 H; H-2)

12,86 (s, 1 H; -CO-NH-, D₂O+CF₃COOD austauschbar)

IR-Spektrum (cm⁻¹):

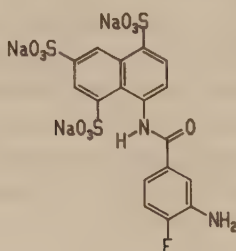
3440	3100	1665	1615	1530	1485	1360
1325	1235	1195	1150	1075	1040	845
805	735	680	660			

UV-Spektrum (H₂O, pH 7) Maxima nm (logε):

238 (4,54), 314 (3,95)

8-(3-Amino-4-fluorbenzamido)-

1,3,5-naphthalintrisulfonsäure-trinatriumsalz 4i



49,3 g (80 mmol) **3i** wurden in 1l H₂O gelöst und mit 300 mg Pd/C nach Methode 4 hydriert. Auswaage: 42,1 g (89% d.Th.). Zur Reinigung wurden 10 g in 200 ml H₂O gelöst und mit 100 g Al₂O₃ 10 min. gerührt. Der Ansatz wurde dann filtriert und eingengt.

Auswaage: 8,3 g (83% d.Th.)

DC FM 1: hRf 35

NaCl-Gehalt: 7,8% (T₁)

Äqu. Masse: ber./gef.: 219,5 / 217,3 (T₃)

C₁₇H₁₀FN₂Na₃O₁₀S₃·4H₂O (658,51) Ber.(%): C: 31,00 H: 2,75 N: 4,25
für 91,4% Gehalt Ber.(%): C: 28,33 H: 2,51 N: 3,88

Gef.(%): C: 28,30 H: 2,50 N: 3,89

60-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

5,15 (s, 2 H; -NH₂, austauschbar)

6,85-7,18 (m, 1 H; H-5)

7,32-7,57 (m, 2 H; H-2', H-6')

8,02 (s, 2 H; H-6, H-7)

8,61 (d, J = 1,9 Hz, 1 H; H-4)

9,39 (d, J = 1,9 Hz, 1 H; H-2)

12,45 (s, 1 H; -CO-NH-, D₂O+CF₃COOD austauschbar)

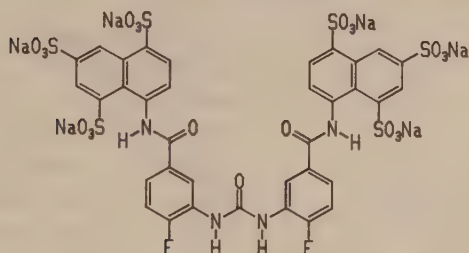
IR-Spektrum (cm⁻¹):

3440	1620	1540	1510	1425	1370	1235	
1200	1165	1125	1045	990	890	840	
800	775	750	725	685	660	640	

UV-Spektrum (H₂O, pH 7) Maxima nm (log ε):

238 (4,53), 312 (3,95), 316 (3,95)

8,8'-(Carbonylbis(imino(4-fluor-3,1-phenylen)carbonylimino))-
bis(1,3,5-naphthalintrisulfonsäure)-hexanatriumsalz 5i



9,5 g (16 mmol) **4i** wurden in 200 ml H₂O gelöst und nach Methode 5 mit insgesamt 20 ml 2M Phosgenlösung (40 mmol) umgesetzt. Zur Reinigung wurde mit 90 g Al₂O₃ 10 min gerührt. Der Ansatz wurde filtriert und eingengt.

Ausbeute: 7,7 g (79% d.Th.)

DC FM 1: hRf 15

NaCl-Gehalt: 11% (T₁)

Äqu. Masse: ber./gef.: 220,7 / 221,3 (T₃)

C₃₅H₁₈F₂N₄Na₆O₂₁S₆·7H₂O(1324,98) Ber.(%): C: 33,73 H: 2,43 N: 4,22
für 84,4% Gehalt Ber.(%): C: 26,41 H: 2,02 N: 3,49

Gef.(%): C: 26,41 H: 2,40 N: 3,45

60-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

7,19-1,51 (m, 2 H; 2(H-5'))

7,80-8,10 (m, 6 H; 2(H-7, H-6', H-2'))

8,63-8,84 (m, 4 H; 2(H-4, H-6))

9,21 (s, 2 H; -NH-CO-NH-, austauschbar)

9,40 (d, J = 1,9 Hz, 2 H; 2(H-2))

12,59 (s, 2 H; 2(-CO-NH), D₂O+CF₃COOD austauschbar)

IR-Spektrum (cm⁻¹):

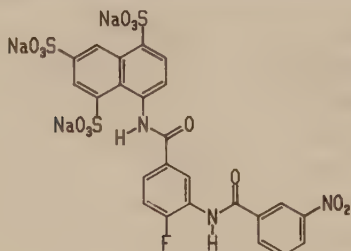
3440	1610	1520	1475	1420	1330	1200	
1065	1045	990	900	830	805	755	
730	690	660	635				

UV-Spektrum (H₂O, pH 7) Maxima nm (logε):

192 (4,9), 238 (4,8), 316 (4,2)

8-(3-(3-Nitrobenzamido)-4-fluorbenzamido)-

1,3,5-naphthalintrisulfonsäure-trinatriumsalz 6i



22,4 g (39 mmol) **4i**
wurden in 200 ml H₂O
gelöst und mit 17 g
(44 mmol) 3-Nitroben-
zoylchlorid, gelöst in
200 ml Toluol, nach
Methode 1 umgesetzt.

Je 1/3 des Ansatzes wurde mit 100 g Al₂O₃ gerührt, filtriert und zur
Trockne eingengt. Durch Aufnehmen in Methanol, Filtrieren und
Einengen erhielt man das Produkt.

Ausbeute: 15,5 g (54% d.Th.)

DC FM 1: hRf 45

NaCl-Gehalt: 2,8% (T₁)

Äqu. Masse: ber./gef.: 266,6 / 263,2 (T₃)

C₂₄H₁₃FN₃Na₃O₁₃S₃·3H₂O(789,59) Ber.(%) : C: 36,51 H: 2,42 N: 5,32
für 88,5% Gehalt Ber.(%) : C: 32,32 H: 2,12 N: 4,71

Gef.(%) : C: 32,46 H: 2,16 N: 4,69

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

7,45-7,52 (m, 1 H; H-5')

7,89 (t, J = 5,3 Hz, 1 H; H-5'')

8,16 (m, 2 H; H-2', H-6')

8,19 (dd, J = 1,9 Hz, J = 7,4 Hz, 1 H; H-7)

8,30 (dd, J = 1,9 Hz, J = 7,4 Hz, 1 H; H-6)

8,48 (d, J = 4 Hz, H-4'', H-6'')

8,65 (d, J = 1,9 Hz, 1 H; H-4)

8,87 (s, 1 H; H-2'')

9,42 (d, J = 1,9 Hz, 1 H; H-2)

10,79 (s, 1 H; -CO-NH-1', D₂O+CF₃COOD austauschbar)

12,65 (s, 1 H; -CO-NH-1, D₂O+CF₃COOD austauschbar)

IR-Spektrum (cm⁻¹):

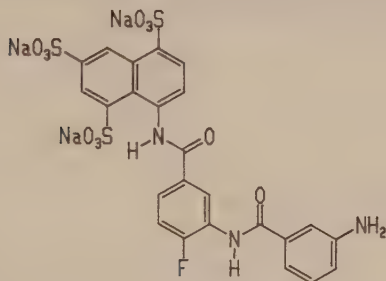
3440	3100	1665	1610	1535	1490	1350	
1330	1230	1200	1075	1045	935	900	
860	800	755	715	690	660	635	

UV-Spektrum (H₂O, pH 7) Maxima nm (logε):

222 (4,63), 234 (4,63), 240 (4,62), 294 (4,01), 304 (4,02),

8-(3-(3-Aminobenzamido)-4-fluorbenzamido)-

1,3,5-naphthalintrisulfonsäure-trinatriumsalz 7i



10,3 g (14 mmol) **6i** wurden in 200 ml H₂O gelöst und mit 200 mg Pd/C nach Methode 4 hydriert. 4 g Rohprodukt wurden durch Aufnehmen in 30 ml Methanol (NaCl blieb zurück) gereinigt.

Ausbeute: 7,9 g (80% d.Th.)

DC FM 1: hRf 42

NaCl-Gehalt: 0,7% (T₁)

Äqu. Masse: ber./gef.: 247,2 / 248,1 (T₃)

C₂₄H₁₅FN₃Na₃O₁₁S₃·2H₂O(741,59) Ber.(%): C: 38,87 H: 2,58 N: 5,66

für 95,4% Gehalt Ber.(%): C: 37,07 H: 2,46 N: 5,53

Gef.(%): C: 37,47 H: 2,65 N: 5,34

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

5,35 (s, 2 H; -NH₂, austauschbar)

6,79 (m, 1 H; H-4'')

7,17 (m, 3 H; H-2'', H-5'', H-6'')

7,43 (m, 1 H; H-5')

8,01-8,15 (m, 3 H; H-7, H-2', H-6')

8,24 (dd, J = 1,9 Hz, J = 7,4 Hz, 1 H; H-6)

8,65 (d, J = 1,9 Hz, 1 H; H-4)

9,42 (d, J = 1,9 Hz, 1 H; H-2)

10,10 (s, 1 H; -CO-NH-1', D₂O+CF₃COOD austauschbar)

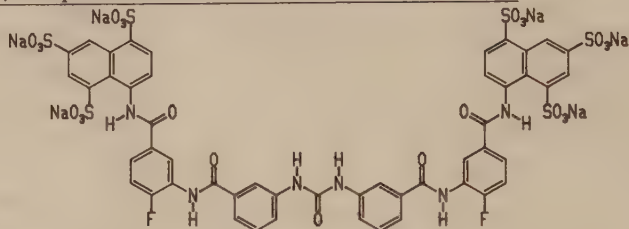
12,55 (s, 1 H; -CO-NH-1, D₂O+CF₃COOD austauschbar)

IR-Spektrum (cm⁻¹):

3440	3350	3100	1665	1605	1535	1480	
1420	1335	1225	1200	1045	990	900	
830	805	755	730	695	655	635	

8,8'-(Caronylbis(imino-3,1-phenylencarbonylimino)-
(4-fluor-3,1-phenylen)carbonylimino))-

bis(1,3,5-naphthalintrisulfonsäure)-hexanatriumsalz 8i



3,9 g (5,6 mmol) **7i** wurden in 50 ml H₂O gelöst und mit 10 ml 2 M Phosgenlösung (20 mmol) nach Methode 5 umgesetzt. Auswaage: 6,8 g (42 % NaCl). Durch Auflösen in 25 ml Methanol, Filtrieren, Einengen wurde eine Fraktion mit niedrigem NaCl-Gehalt hergestellt.

Ausbeute: 3,7 g (97% d.Th.)

DC FM 1: hRf 21

NaCl-Gehalt: 1,4% (T₁)

Ber./Gef. Äq.Masse = 239,5 / 233,2 (T₃)

C₄₉H₂₈F₂Na₆O₂₃S₆·7H₂O (1563,23) Ber.(%): C: 37,65 H: 2,70 N: 5,37
 für 89,1% Gehalt Ber.(%): C: 33,52 H: 2,40 N: 4,78

Gef.(%): C: 33,53 H: 2,55 N: 4,78

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

7,41-7,51 (m, 4 H; 2(H-5'), H-4'))

7,66 (d, J = 7,9 Hz, 2 H; 2(H-4''))

7,82 (d, J = 7,9 Hz, 2 H; 2(H-6''))

8,01-8,14 (m, 6 H; 2(H-2'), H-6'), 2(H-2''))

8,15-8,20 (m, 2 H; 2(H-7))

8,26 (d, J = 7,5 Hz, 2 H; 2(H-6))

8,64 (d, J = 1,9 Hz, 2 H; 2(H-4))

9,18 (s, 2 H; -NH-CO-NH-, austauschbar)

9,41 (d, J = 1,9 Hz, 2 H; 2(H-2))

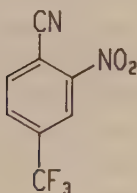
10,35 (s, 2 H; 2(-CO-NH-1'), D₂O+CF₃COOD austauschbar)

12,67 (s, 2 H; 2(-CO-NH-1), D₂O+CF₃COOD austauschbar)

IR-Spektrum (cm⁻¹):

3440	2940	1640	1610	1540	1470	1425	
1325	1225	1195	1075	1040	885	840	
805	725	685	660				

UV-Spektrum (H₂O, pH 7) Maxima nm (loge): 238(4,79), 308(4,11)



3,75 g (55 mmol) NaNO_2 wurden bei 0°C unter Rühren in 22 ml H_2SO_4 conc. eingetragen. In die 30°C warme Lösung wurden langsam 10,3 g (50 mmol) 4-Amino-3-nitrobenzotrifluorid portionsweise zugegeben, wobei die Temperatur konstant gehalten wurde. Anschließend wurde die Lösung

noch 90 min. bei Raumtemperatur gerührt, dann auf 70 g Eis gegossen und filtriert. Das Filtrat wurde mit einer Lösung von 13,5 g ZnCl_2 in 7 ml H_2O versetzt und über Nacht bei 0°C aufbewahrt. Das ausgefallene Produkt (Tetrachlorozinkat der Diazonium-Verbindung) wurde abfiltriert, mit wenig gesättigter NaCl -Lösung gewaschen (Auswaage: feucht 23 g) und in eine Eis-gekühlte Lösung von 9,8 g (200 mmol) NaCN und 6,0 g (68 mmol) CuCN in 50 ml H_2O unter Rühren eingetragen, wobei die Temperatur 15°C nicht überstieg. Nach Zugabe von 50% der Diazonium-Verbindung wurden 2 g NaHCO_3 zugefügt. Die Reaktionslösung wurde 2 Std. bei Raumtemperatur gerührt, anschließend 30 min. bei 70°C . Nach dem Abkühlen wurde der Ansatz mit H_2O auf 150 ml verdünnt und in der unter Methode 3 beschriebenen Apparatur mit Ether extrahiert. Nach Abziehen des Ethers blieb ein dunkelbraunes Oel zurück. Dieses wurde ohne weitere Reinigung verarbeitet.

Auswaage: 8 g (74% d.Th.)

Kp_1 100°C (Lit. Kp_1 $85\text{--}100^\circ\text{C}$ ⁵⁴)

DC FM 3: hRf 93

60-MHz- ^1H -NMR-Spektrum (DMSO-d_6): d/ppm:

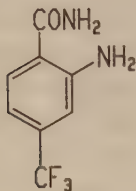
8,42 (s, 2 H; H-5, H-6)

8,66 (s, 1H; H-3)

Massenspektrum (40°C): m/z (rel. Int. %):

217(9)	216(100)	197(12)	171(7)	170(88)	158(88)	150(10)
144(9)	143(18)	138(10)	125(2)	120(21)	108(4)	100(12)
93(3)	88(4)	75(23)	69(17)	57(5)	50(11)	

2-Amino-4-trifluormethylbenzamid 24



50,5 g (230 mmol) **23** wurden in 1 l Methanol gelöst und unter Verwendung von 10 g Raney-Nickel hydriert. H_2 -Verbrauch: 18,6 l (Theorie: 15,6 l)
Ausbeute: 45,7 g (95,8% d.Th.)
Das Rohprodukt wurde aus Toluol umkristallisiert. (Schmp. 145°C)

Eine Analysenprobe wurde nochmals aus Toluol umkristallisiert.
Schmp.: 148°C (Lit. 148-152°C⁵⁴)

DC FM 2: hRf 40

$C_8H_7F_3N_2O$ (204,15) Ber.(%): C: 47,06 H: 3,43 N: 13,73
Gef.(%): C: 46,98 H: 3,42 N: 13,62

60-MHz- 1H -NMR-Spektrum (DMSO- d_6): d/ppm:

6,75 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H; H-5)

7,65 (s, 1 H; H-3)

7,71 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H; H-6)

-CONH₂ als breiter Peak unter den Signalen der aromatischen Protonen, $D_2O + CF_3COOD$ austauschbar

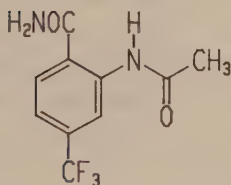
IR-Spektrum (cm^{-1}):

3520	3400	3280	1650	1595	1555	1505	
1435	1340	1290	1260	1170	1120	1040	
930	870	825	790	745	665		

Massenspektrum (40°C): m/z (rel. Int. %):

205(8)	204(93)	187(99)	185(5)	160(77)	140(10)	
132(8)	120(5)	102(5)	88(5)	83(3)	75(3)	
62(9)	57(2)	52(4)				

2-Acetamido-4-trifluormethylbenzamid 25



5 g (25 mmol) **24** wurden bei Raumtemperatur unter Rühren in 25 ml Acetanhydrid gelöst. Aus der braunen Lösung fiel nach einigen Minuten **25** aus. Das Produkt wurde abgenutscht, mit H₂O gewaschen und getrocknet. Das Rohprodukt wurde aus 20 ml Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 4,5 g (74% d.Th.)

Schmp.: 201°C

DC FM 2: hRf 29

C₁₀H₉F₃N₂O₂ (246,19) Ber.(%): C: 48,78 H: 3,68 N: 11,37

Gef.(%): C: 49,04 H: 3,83 N: 11,11

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

2,14 (s, 3 H; -CH₃)

7,46 (d, J = 8,2 Hz, 1 H; H-5)

8,05 (d, J = 8,2 Hz, 1 H; H-6, + Signal für 1 -NH-Proton)

8,52 (s, 1 H; -NH-Proton, D₂O austauschbar)

8,80 (s, 1 H; H-3)

11,60 (s, 1 H; -NH-CO-, D₂O+CF₃COOD austauschbar)

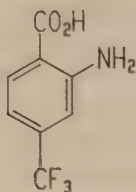
IR-Spektrum (cm⁻¹):

3380	3290	3215	1685	1660	1585	1530
1465	1425	1390	1330	1275	1215	1175
1160	1135	1070	1015	895	795	735

Massenspektrum (100°C): m/z (rel. Int. %):

246(1)	204(89)	187(99)	160(89)	140(16)	132(10)	113(10)
109(3)	102(4)	88(5)	63(14)	44(10)		

2-Amino-4-trifluormethylbenzoesäure 27



800 mg (4 mmol) **24** wurden 30 min. in einer Mischung aus 5 ml H₂O und 5 ml konz. H₂SO₄ gekocht. Die braune Lösung wurde auf 50 g Eis gegossen, der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert, neutral gewaschen und bei 50°C im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 300 mg (38% d.Th.)

Schmp.: 172°C (Lit. 173–175°C⁵⁴)

DC FM 2: hRf 60

Ber./Gef. Äq.Masse = 205,1 / 199,6 (T₂)

C₈H₆F₃NO₂ (205,15) Ber.(%): C: 46,84 H: 2,94 N: 6,82

Gef.(%): C: 46,63 H: 3,03 N: 6,84

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

6,77 (d, J = 8,4 Hz, 1 H; H-5)

7,12 (s, 1 H; H-3)

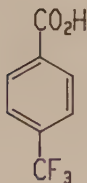
7,75 (d, J = 8,4 Hz, 1 H; H-6)

IR-Spektrum (cm⁻¹):

3510	3460	3390	3050	1675	1595	1555
1495	1420	1350	1325	1240	1175	1125
1085	930	905	855	780	745	

Massenspektrum (40°C): m/z (rel. Int. %):

206(6)	205(64)	188(12)	187(100)	159(70)	141(5)	140(7)
132(9)	113(4)	94(6)	70(4)	63(5)		



200 mg (1 mmol) **27** wurde mit 0,2 ml HCl conc. in 2 ml H₂O zum Sieden erhitzt. Die auf 35°C abgekühlte Lösung wurde mit 0,2 g einer 50%igen Lösung H₃PO₃ versetzt und dann mit einer Lösung von 70 mg NaNO₂ in 2 ml H₂O. Nach beendeter Gasentwicklung wurde aus dem abgekühlten Ansatz das Produkt abfiltriert.

Ausbeute: 120 mg (55% d.Th.)

Schmp.: 218°C (Lit. 219–220°C³³)

DC FM 2: hRf 69

Äqu. Masse: ber./gef.: 190,1 / 185,3 (T₂)

C₈H₅F₃O₂ (190,12) Ber.(%): C: 50,54 H: 2,65

Gef.(%): C: 50,25 H: 2,83

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

7,85 (d, J = 8,2 Hz, 2 H; H-3, H-5) als AA'-Teil

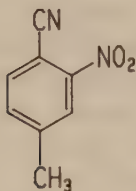
8,15 (d, J = 8,2 Hz, 2 H; H-2, H-6) als BB'-Teil

IR-Spektrum (cm⁻¹):

2990	2880	2670	2550	1700	1585	1515	
1425	1315	1285	1170	1140	1060	1020	
940	860	820	780	760	705		

Massenspektrum (220°C): m/z (rel. Int. %):

190(5)	189(61)	173(8)	172(100)	170(13)	145(7)	144(85)
124(10)	94(19)	82(19)	74(27)			



Variante A

900 mg (13 mmol) NaNO_2 wurden unter Rühren in 4,5 ml H_2SO_4 gelöst. In die 30°C warme Lösung wurden 1,9 g (10 mmol) 4-Methyl-2-nitroanilin portionsweise gegeben. Nach 90 min. wurde die Lösung auf 15 g Eis gegossen. 3 ml ZnCl_2 -

Lösung (≈ 3 g ZnCl_2) wurden zugesetzt; als nichts ausfiel, wurde die Lösung vorsichtig auf die Hälfte eingeeengt. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert. Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 0,850 g Cu(I)CN und 1,5 g NaCN wurde portionsweise der feuchte Niederschlag (1,5 g) gegeben. Nach Zugabe von 50% wurden 300 mg NaHCO_3 zugesetzt. Nach 90 min. wurde der Ansatz filtriert, das Filtrat wurde auf 50 ml verdünnt und nach Methode 3 extrahiert. Ausbeute: 150 mg (8,3% d.Th.)

Variante B

5 g (30 mmol) 4-Methyl-2-nitroanilin wurden in 100 ml Acetonitril gelöst und bei 0°C zu einer Suspension von 6 g CuBr_2 in 100 ml Acetonitril und 6 ml Isoamylnitrit getropft. Die Suspension wurde auf 40°C erwärmt. Nach 3 Std. kam die N_2 -Entwicklung zum Stillstand. Der Ansatz wurde mit 200 ml 1N HCl verdünnt und nach Methode 3 mit Ether extrahiert, zunächst bei pH 2, dann bei pH 8. Nach dem Abziehen des Ethers blieben 8,2 g eines dunkelbraunen Oels zurück, das mit 3 g CuCN in 50 ml DMF auf 120°C erhitzt wurde. Der Ansatz wurde filtriert und auf Eis gegossen. Ein braunschwarzer Niederschlag wurde abfiltriert und mit NH_3 conc. gewaschen. Filtrat und Waschammoniak wurden nach Methode 3 mit Ether extrahiert. Die Etherphase wurde zunächst am Büchi eingeeengt, Lösungsmittelreste wurden im Hochvakuum (0,2 Torr) entfernt. Es blieb ein festes gelbes Pulver zurück.

Ausbeute: 4,1 g (84% d.Th.)

Schmp.: 98–100°C (Lit. 100°C⁷¹)

DC FM 2: hRf 40

$\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2$ (162,15) Ber.(%): C: 59,26 H: 3,70 N: 17,28

Gef.(%): C: 59,09 H: 3,47 N: 17,15

60-MHz- ^1H -NMR-Spektrum ($\text{DMSO}-d_6$): d/ppm:

3,21 (s, 3 H; $-\text{CH}_3$)
 7,73 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H; H-5)
 7,99 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H; H-6)
 8,19 (s, 1 H; H-3)

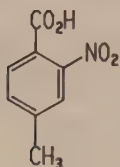
IR-Spektrum (cm^{-1}):

3420	3060	2230	1950	1885	1815	1615
1560	1530	1495	1345	1300	1240	1150
1040	920	910	835	810	760	720

Massenspektrum (60°C): m/z (rel. Int. %):

163(3)	162(87)	132(18)	116(64)	104(33)	90(21)	89(100)
77(35)	63(35)					

4-Methyl-2-nitrobenzoesäure 31



15,8 g (97 mmol) Nitril **30** wurden in 150 ml H_2SO_4 50% 5 Std. auf 130°C erhitzt. Das Produkt fiel beim Abkühlen aus. Der braune Niederschlag wurde abfiltriert, mit H_2O neutral gewaschen und im Trockenschrank bei 100°C getrocknet.

Ausbeute: 15,2 g (86% d.Th.)

Schmp.: 158°C (Lit. 159°C ⁴)

DC FM 2: hRf 70

Ber./Gef. Äq.Masse = 181,2 / 176,1 (T_2)

$\text{C}_8\text{H}_7\text{NO}_4$ (181,15) : Ber.(%) : C: 53,04 H: 3,89 N: 7,73

Gef.(%) : C: 53,01 H: 3,75 N: 7,56

60-MHz- ^1H -NMR-Spektrum ($\text{DMSO}-d_6$): d/ppm:

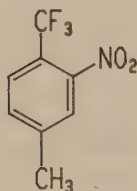
2,50 (s, 3H; $-\text{CH}_3$)
 7,46 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H; H-5)
 7,59 (s, 1H; H-3)
 7,83 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H; H-6)

IR-Spektrum (cm^{-1}):

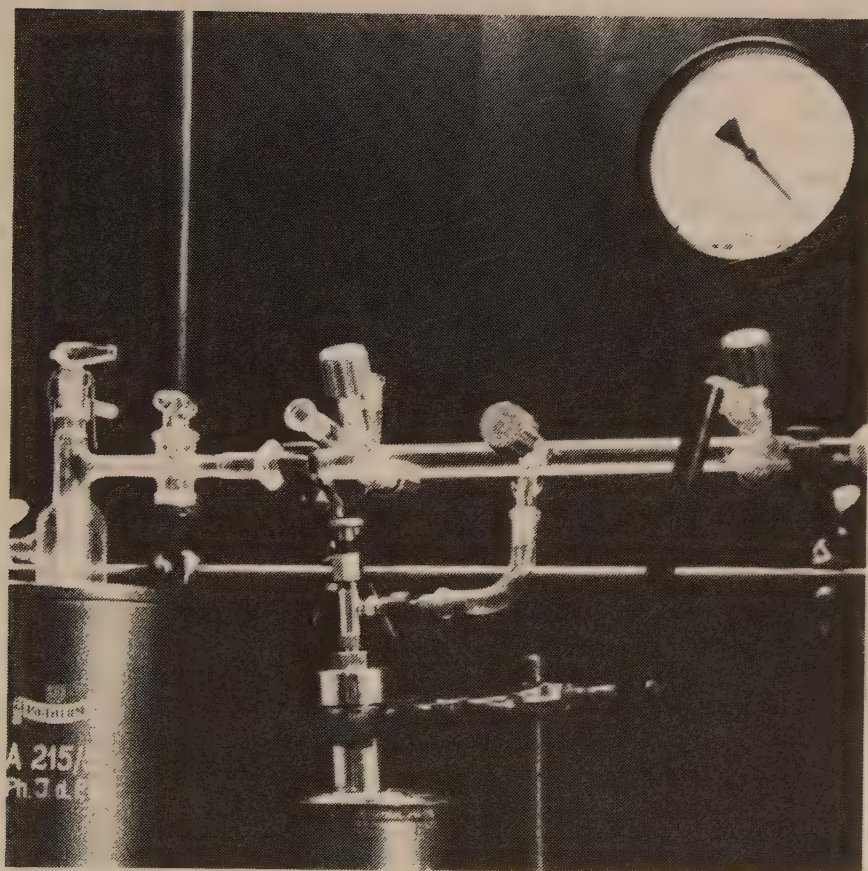
3360	2990	2860	2670	2520	1700	1610
1530	1410	1365	1280	1215	1140	920
880	840	810	785	730	685	

Massenspektrum (60°C): m/z (rel. Int. %):

182(7)	181(90)	164(4)	147(25)	135(44)	133(11)	107(55)
91(41)	79(43)	77(100)	63(26)			



Der erste Schritt bei der Durchführung des Versuches war die Dichtigkeitsprüfung des Reaktionsrechnens. Der mit einer Ölpumpe evakuierte Reaktionsrechen wurde durch Schließen des Hahns (Nr.1, Abb.25) vor der Hauptkühlfalle davon abgetrennt. Ein eventuell nicht dichter Hahn konnte leicht an dem sich verschlechternden Vakuum erkannt werden. War das der Fall, mußte das Leck gefunden und beseitigt werden. Ein Roth-Laboraautoklav, Serie I, Arbeitsvolumen 150 ml, der einen Rührkern und 3 g (16 mmol) **31**, vorher gut getrocknet, enthielt, wurde am Reaktionsrechen evakuiert. Nach Zudrehen des Ventils wurde das Gewicht des Autoklaven bestimmt. Nach Schließen der Verbindung zum Rechen ließen sich die Verbindungsstücke mit NS 14,5 Anschlüssen problemlos abziehen. Nach Anhängen des Autoklaven wurde das Verbindungsstück sowie der Anschluß zur SF₄-Stahlflasche evakuiert und das Ventil des Autoklaven wieder geöffnet. Durch Eintauchen in flüssigen Stickstoff wurde der Autoklav abgekühlt. Nach Abtrennen von der Ölpumpe wurde überprüft ob die neu hinzugekommenen Schliffe ebenfalls dicht waren. War das der Fall wurde im statischen Vakuum SF₄ in den Autoklaven kondensiert. Durch das Einströmen von SF₄ in das System verschlechterte sich das Vakuum. Nach zwei Minuten wurde der SF₄-Zustrom unterbrochen. Nachdem alles SF₄ in den Autoklaven kondensiert war, hatte das Vakuum wieder den Ausgangswert erreicht und das Autoklavenventil wurde geschlossen. Eventuell noch vorhandene SF₄-Spuren wurden mit der Ölpumpe in die Hauptkühlfalle gesaugt. Bei geschlossenem Hahn (Nr.2) am Ansatzstutzen wurde die Verbindung zum Autoklaven unterbrochen und die einkondensierte Menge SF₄ durch Wiegen bestimmt. Daraus konnte errechnet werden, wie lange bei gleichem Anstieg des Drucks, SF₄ einkondensiert werden mußte. Der gekühlte Autoklav wurde wieder an den Rechen angeschlossen. Nach Evakuieren des Verbindungsstücks und Abkoppeln der Ölpumpe wurde die errechnete Zeit SF₄ in den Autoklav kondensiert.



Hahn Nr. 1

Hahn Nr. 2

SF₄-Einlaß

Abb. 25 Reaktionsrechen

Danach wurde zuerst das Hauptventil, dann das Nadelventil der SF_4 -Flasche geschlossen. Nachdem das Vakuum wieder den Ausgangswert erreicht hatte, wurde das Autoklavenventil zuge dreht. SF_4 -Reste, sofern noch Spuren vorhanden waren, wurden in die Hauptkühlfalle gesaugt. Nach Schließen des Hahns am Ansatzstutzen wurde der Autoklav abgehängt und gewogen. War die erforderliche Menge SF_4 aufkondensiert, wurde der gleiche Vorgang an einem Metallrechen mit HF wiederholt. War die Verbindung zum Rechen nicht dicht zu bekommen, erreichte man durch Auftropfen von geschmolzenem Wachs nach dessen Erstarrung eine dichte Verbindung. In diesem Fall wurde vor und nach dem Kondensieren die Lecture-Bottle mit HF gewogen. Die HF-Spuren, die in der Kühlfalle kondensiert waren, wurden durch "Fluten" der Kühlfalle hydrolysiert. Nachdem die Kühlfalle aus dem flüssigen Stickstoff entfernt worden war, wurde sie sofort belüftet und viermal mit Wasser gespült. Der mit flüssigem Stickstoff gekühlte Autoklav wurde in ein Methanolbad von -70°C auf einen Magnetrührer gestellt. Innerhalb von 12 Stunden erfolgte das Erwärmen auf 0°C , sobald der Inhalt des Autoklaven nicht mehr gefroren war, wurde er automatisch gerührt. Anschließend wurde der Autoklav für 17 Stunden auf 110°C in einem Kontaktthermometer gesteuerten Ölbad erhitzt. Danach wurde der Autoklav in flüssigem Stickstoff abgekühlt. Über eine Kühlfalle wurde der Autoklav mit dem Rechen verbunden, Kühlfalle und Verbindungsstück wurden evakuiert, anschließend wurde die Verbindung zur Ölpumpe unterbrochen.

Nachdem die Kühlfalle in flüssigem Stickstoff gekühlt war, wurde das Ventil des Autoklaven geöffnet und das Dewar-Gefäß mit dem zur Kühlung dienenden Stickstoff entfernt. Aus dem sich langsam erwärmenden Autoklaven kondensierten die überschüssigen Gase und gasförmigen Nebenprodukte in die Kühlfalle. Nach beendeter Kondensation wurde die Verbindung zum Autoklaven geschlossen. Der Überschuß SF_4 und die gasförmigen Nebenprodukte wurden durch Einleiten in 10 N NaOH hydrolysiert. Über eine Sicherheitsflasche wurden die Gase aus der Kühlfalle beim Erwärmen in die stark gerührte Lauge geleitet. HF reagierte dabei sofort mit der Glaswandung der immer gleichen Kühlfalle, die dadurch schon blind geätzt worden war.

Der Autoklav wurde vorsichtig belüftet, der Inhalt wurde mit 200 ml Aceton herausgelöst, der nach Abziehen am Rotavapor verbleibende Rückstand wurde in 0.1 N NaOH suspendiert und mit Ether extrahiert (Methode 3). Das Rohprodukt wurde durch Destillation im Hochvakuum gereinigt.

Kp_{0,01} 38°C

Ausbeute: 1,8 g (55% d.Th.)

DC FM 2: 87

C₈H₆F₃NO₂ (205,14): Ber.(%): C: 46,84 H: 2,95 N: 6,83

Gef.(%): C: 46,06 H: 3,01 N: 6,12

60-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

2,50 (s, 3 H; -CH₃)

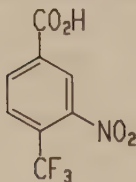
7,48 (d, J = 7,8 Hz, 1 H; H-5)

7,65 (s, 1 H; H-3)

7,72 (d, J = 7,8 Hz, 1 H; H-6)

Massenspektrum (120°C): m/z (rel. Int. %):

| 206(9) | 205(100) | 176(1) | 175(13) | 160(10) | 159(97) | 158(8) |
| 155(10) | 127(10) | 119(15) | 109(28) | 89(4) |



Variante A

In 10 ml Pyridin (gereinigt und getrocknet durch eine Al_2O_3 -Säule (1,2 g/ml)) wurden 1,8 g (9 mmol) **29** gelöst. Unter Stickstoffatmosphäre wurden 6,5 g (20 mmol) Tetrabutylammoniumpermanganat, gelöst in 60 ml Pyridin, zugegeben. Der Ansatz wurde dann 2 Std. lang bei 65°C unter Rückfluß gerührt und anschließend in 100 ml 6N HCl gegeben. Bis zum Verschwinden der Permanganatfarbe wurde gesättigte NaHSO_3 -Lösung zugesetzt. Die saure Lösung wurde mit Ether nach Methode 3 extrahiert. Die Etherphase wurde zur Trockene eingengt. Der Rückstand wurde in 30 ml 0,1N NaOH gelöst, die filtrierte Lösung mit 6N HCl angesäuert. Der sich bildende Niederschlag wurde abfiltriert, gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 1,2 g (58% d.Th.)

Variante B

Zu einer Lösung von 7,2 g $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ in 17 ml H_2O wurden 3,6 g (18 mmol) **29** suspendiert. Unter Rühren wurden 10 ml H_2SO_4 conc. vorsichtig zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde der siedende Ansatz noch weitere 30 min. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wurde der Ansatz auf 50 g Eis gegossen. Die saure Lösung wurde mit Ether nach Methode 3 extrahiert, die Etherphase wurde zur Trockene eingengt. Um noch vorhandenes Edukt zurückzugewinnen, wurde der Rückstand mit 50 ml Petrolether gerührt, 1,2 g (6 mmol) blieben nach dem Abdampfen des abgetrennten Petrolethers zurück. Das Rohprodukt der Oxidation wurde in 30 ml 0,1N NaOH gelöst. Die filtrierte Lösung wurde mit 6N HCl angesäuert. Der sich bildende Niederschlag wurde abfiltriert, gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 2,1 g (50% d.Th. bezogen auf die eingesetzte Menge, 84% unter Berücksichtigung des zurückgewonnenen Edukts.)

Schmp.: 156°C

DC FM 2: hRf 68

Ber./Gef. Äq.Masse = 235,1 / 234,0 (T_2)

$C_8H_4F_3NO_4$ (235,12): Ber.(%): C: 40,86 H: 1,71 N: 5,95

Gef.(%): C: 40,51 H: 1,60 N: 5,75

250-MHz- 1H -NMR-Spektrum (DMSO- d_6): d/ppm:

8,19 (d, J = 8,1 Hz, 1 H; H-5)

8,39 (d, J = 8,1 Hz, 1 H; H-6)

8,51 (s, 1 H; H-2)

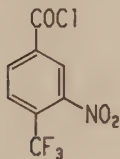
IR-Spektrum (cm^{-1}):

3120	2670	1715	1625	1550	1505	1430
1365	1310	1265	1185	1160	1135	1105
1040	910	860	815	770	720	705

Massenspektrum (35°C): m/z (rel. Int. %):

236(5)	235(76)	219(5)	216(10)	205(23)	189(71)	161(12)
144(27)	125(13)	113(37)	99(7)	94(13)	83(17)	75(36)

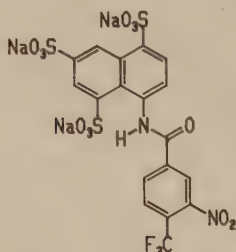
3-Nitro-4-trifluormethylbenzoylchlorid 2k



2,0 g (8,5 mmol) **21** wurden in 15 ml Toluol und 0,5 ml DMF mit 1 ml (9,5 mmol) $SOCl_2$ nach Methode 2 umgesetzt.
Auswaage: 2,4 g

8-(3-Nitro-4-trifluormethylbenzamido)-

1,3,5-naphthalintrisulfonsäure-trinatriumsalz 3k



2,3 g (5 mmol) Sulfonsäure **1** wurden in 50 ml H₂O gelöst und mit 4 g (15 mmol) Säurechlorid **2k**, gelöst in 40 ml Toluol, nach Methode 1 umgesetzt. Durch Aufnehmen des Rohproduktes in Methanol ließ sich nicht gelöstes NaCl abfiltrieren.

Auswaage: 3,6 g (86% d.Th.)

DC FM 1: 52

NaCl-Gehalt: 19,7% (T₁)

Das Produkt wurde anschließend noch nach Methode 6 aufgearbeitet.

NaCl-Gehalt: 0% (T₁)

Äqu. Masse: ber./gef.: 240,2 / 240,9 (T₃)

C₁₈H₈F₃N₂Na₃O₁₂S₃·3H₂O (720,48) Ber.(%): C: 30,01 H: 1,95 N: 3,89
für 79% Gehalt

Ber.(%): C: 24,01 H: 1,56 N: 3,10

Gef.(%): C: 23,65 H: 1,70 N: 3,55

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

8,05 (d, J = 8,1 Hz, 1 H; H-7)

8,12 (d, J = 8,1 Hz, 1 H; H-6)

8,25 (d, J = 8,3 Hz, 1 H; H-5')

8,61-8,64 (m, 2 H; H-4, H-6')

8,79 (s, 1 H; H-2')

9,42 (d, J = 1,9 Hz, 1 H; H-2)

12,99 (s, 1 H; -CONH-, D₂O+CF₃COOD austauschbar)

IR-Spektrum (cm⁻¹):

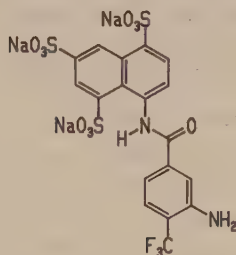
3450	1660	1545	1495	1360	1335	1310	
1325	1195	1150	1075	1040	995	940	
860	810	745	105	685	665		

UV-Spektrum (H₂O, pH 7) Maxima nm (logε):

238 (4,48), 314 (3,86)

8-(3-Amino-4-trifluormethylbenzamido)-

1,3,5-naphthalintrisulfonsäure-trinatriumsalz 4k



1,3 g (2mmol) **3 k** wurden in 30 ml H₂O mit 50 mg Pd/C nach Methode 4 hydriert.

Ausbeute: 0,9 g (73% d. Th.)

DC FM 1: hRf 55

NaCl-Gehalt: 21% (T₁)

Anschließend wurde das Produkt noch nach Methode 6 aufgearbeitet.

NaCl-Gehalt: 0% (T₁)

Äqu. Masse: ber./gef.: 230,17 / 233,4 (T₃)

C₁₈H₁₀F₃N₂Na₃O₁₀S₃·3H₂O (690,49) Ber.(%): C: 31,31 H: 2,34 N: 4,06
für 54% Gehalt

Ber.(%): C: 16,91 H: 1,26 N: 2,19

Gef.(%): C: 17,39 H: 1,32 N: 2,11

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

5,75 (s, 2 H; -NH₂, austauschbar)

7,32-7,46 (m, 3 H; H-2', H-5', H-6')

7,95 (d, J = 8,3 Hz, 1 H; H-7)

8,06 (d, J = 8,3 Hz, 1 H; H-6)

8,59 (d, J = 1,9 Hz, 1 H; H-4)

9,38 (d, J = 1,9 Hz, 1 H; H-2)

12,62 (s, 1 H; -CONH-, D₂O+CF₃COOD austauschbar)

IR-Spektrum (cm⁻¹):

3450	1645	1580	1540	1440	1315	1225
1195	1165	1150	1110	1075	1035	995
885	840	805	755	730	695	665

UV-Spektrum (H₂O, pH 7) Maxima nm (logε):

238 (4,62), 316 (4,05)

8 Literaturverzeichnis

- 1) I. E. Balban, H. King, J. Chem. Soc. **120**, 3068 (1927)
- 2) H. Böhme, K. Hartke, Deutsches Arzneibuch 7. Ausgabe
Kommentar, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH,
Stuttgart 1968, S. 774 ff.
- 3) J. T. Bryan, P. A. Foote, J. Am. Pharm. Assoc.
39, 644 (1950)
- 4) A. Claus, J. Joachim, Liebigs Ann. Chem. **266**, 210 (1891)
- 5) Cl. L. Coon, U.S. 3,714,272
- 6) D. B. Copeman, WHO, TDR/Fil ISGW (5) 80, Genf **1980**
- 7) M. P. Doyle, B. Siegfried, J. F. Dellaria, J. Org. Chem.
42, 2426 (1977) ref. Synthesis **1978**, 406
- 8) M. F. Dunker, E. D. Staskey, J. Am. Chem. Soc.
61, 3005 (1939)
- 9) H. A. Fahin, A. M. Fleifel, J. Chem. Soc. **1952**, 4519
- 10) L. F. Fieser, M. Fieser, Reagents for Organic Synthesis
Vol. 1, John Wiley and Sons, New York 1967
- 11) E. Forche, in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie
V/3, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1957
- 12) P. A. Fortes, J. C. Ellory, V. L. Lew, Biochim. Biophys.
Acta **318**, 262 (1973)
- 13) E. Fourneau, M. u. M^{me} J. Tréfouel, J. Vallée, Ann. Inst.
Pasteur **38**, 108 (1924)
- 14) P. Frères, D.R.P. 427.857, ref. Friedländer **15**, 1434
- 15) L. Friedmann, H. Shechter, J. Org. Chem. **26**, 2522 (1961)
- 16) M. R. C. Gerstenberger, A. Haas, Angew. Chem.
93, 659 (1981)
- 17) H. Günther, NMR-Spektroskopie
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1973
- 18) W. R. Hasek, W. C. Smith, V. A. Engelhardt, J. Am. Chem.
Soc. **82**, 543 (1960)
- 19) M. Hauptschein, E. A. Nodiff, A. J. Saggiomo, J. Am. Soc.
76, 1051 (1954)
- 20) F. Hawking, Fortschr. Arzneimittelforsch. **6**, 191 (1966)
- 21) F. Hawking, Adv. Pharmacol. Chemother. **15**, 289 (1978)

- 22) **F. Hawking**, Antibiotics Chemoth. **30**, 135 (1981)
- 23) **H. Henecka**, in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie **VIII**, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1958
- 24) **R. A. Henry, W. G. Finnegan**, J. Am. Chem. Soc. **76**, 290 (1954)
- 25) **A. W. Herriott, D. Picker**, Tetrahedron Letters **1974**, 1511
- 26) **R. I. Hewitt, D. E. White, S. Kusher, W. S. Wallace, H. W. Stewart, Y. Subbarow**, Ann. N. Y. Acad. Sci. **50**, 128 (1948)
- 27) **G. C. Hills, S. H. Hutner**, Exp. Parasitol. **2**, 207 (1968)
- 28) **H. Hopf, G. Valkans**, J. Org. Chem. **27**, 2923 (1962)
- 28a) **R. E. Howells, A. M. Mendis, P. G. Bray**, Parasitol. **87**, 29 (1983)
- 29) **M. Huber**, Dissertation, Freie Universität, Berlin 1982
- 30) **S. Hünig, G. Märkl, J. Sauer**, Integriertes Organisches Praktikum Verlag Chemie, Weinheim 1979
- 31) **H. Jonas**, in Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie **1/2**, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1952
- 32) **B. R. Jones, J. Anderson, H. Fuglsang**, Br. J. Ophthalmol. **62**, 440 (1978)
- 33) **R. C. Jones**, J. Am. Chem. Soc. **69**, 2346 (1947)
- 34) **H. Krauch, W. Kunz**, Reaktionen der organischen Chemie, 5. Aufl. Hüthig Verlag, Heidelberg 1976
- 35) **H. Kropf**, in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie **IV/1c**, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1957
- 36) **F. W. Küster, A. Stallberg**, Liebigs Ann. Chem. **278**, 216 (1894)
- 37) **M. J. Miller**, Drugs **19**, 122 (1980)
- 38) **P. J. Montagne**, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas **19**, 55
- 39) **P. J. Montagne**, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas **19**, 56
- 40) **A. Mooridian, C. M. Suter**, J. Am. Chem. Soc. **71**, 3507 (1949)
- 41) **D. T. Mowry**, Chem. Rev. **42**, 189 (1948)
- 42) **E. G. Nauck**, Lehrbuch der Tropenkrankheiten, 4. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1975
- 43) **P. Nickel, E. Schott, R. Schlerf**, Dtsche. Apoth. Ztg. **123**, 2210 (1983)

- 44) **P. Nickel**, Dtsch. Apoth. Ztg. **7**, 317 (1984)
- 45) **Organikum**, 12. Aufl., VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1973
- 46) **G. Powell, F. R. Johnson**, Org. Synth. Coll. Vol. **II**, S. 449, John Wiley and Sons, New York 1943
- 47) **E. Pretsch, T. Clerc, J. Seibl, W. Simon**, Tabellen zur Strukturaufklärung organischer Verbindungen, 2. Aufl. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1981
- 48) **K. Rajamohan, N. V. Subba Rao**, Indian J. Chem. **11**, 1079 (1973)
- 49) **A. R. Rivas Alcala, B. M. Greene, H. R. Taylor, A. Dominguez Vasquez, A. M. Ruvalacaba Macias, A. C. Lugo Pfeiffer, C. D. Mackenzie F. Beltran**, Lancet **1981** 485
- 50) **J. D. Roberts, R. L. Webb, E. A. McElhill**, J. Am. Chem. Soc. **72**, 408 (1950)
- 51) **R. Rodnight**, Biochem. J. **120**, 1 (1970)
- 52) **H. Rouche**, Chem. Zentralbl. 1922 **I**, 22
- 53) **T. Sala, M. V. Sargent**, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1978**, 253
- 54) **G. Saucy, L. H. Sternbach**, Helv. Chim. Acta **45**, 2226 (1962)
- 55) **H. J. Saz**, Tr. Biochem. Sci. **6**, 117 (1981)
- 56) **E. Schott**, Dissertation, Freie Universität, Berlin 1982
- 57) **H. Schröder, U. Schwaben, H. Musso**, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **98**, 2556 (1965)
- 58) **H. Schulz-Key**, WHO / ONCHO / 80.151
- 59) **W. Seidenfaden, D. Pawellek**, in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie X/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1971
- 60) **K. T. Serijan, H. F. Hipsher, L. C. Gippons**, J. Am. Chem. Soc. **71**, 873 (1949)
- 61) **W. C. Smith**, Angew. Chem. **74**, 744 (1962)
- 62) **G. Stork, W. White**, J. Am. Chem. Soc. **78**, 4604 (1956)
- 63) **C. G. Swain, C. B. Scott**, J. Am. Chem. Soc. **75**, 246 (1953)
- 64) **F. Swarts**, Chem. Zentralbl. 1923 **I**, 66
- 65) **B. W. Town, E. D. Wills, E. J. Wilson, A. Wormall**, Biochem. J. **47**, 149 (1950)
- 66) **C. W. Tullock, F. S. Fawcett, W. C. Smith, D. D. Coffman**, J. Am. Chem. Soc. **82**, 539 (1960)

- 67) **R. D. Walter, H. Schulz-Key**, Janssen Res.Found. Ser.
1980, (Host Invader Interplay),709
- 68) **R. D. Walter, H. Schulz-Key**, Tropenmed. Parasit.
31, 55 (1980)
- 69) **R. D. Walter, E. J. Albiez**, Mol. Biochem. Parasitol.
4, 53 (1981)
- 70) **M. Wanson, Van Hoof et al.**, Ann. Soc. belge Med. trop.
30, 671 (1950)
- 71) **J. Weise**, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **22**, 2429 (1889)
- 72) WHO, newsletter No.8, March 1977
- 73) **H. Widjaja**, Dissertation, Freie Universität, Berlin 1983
- 74) **D. H. Williams, J. Fleming**, Spektroskopische Methoden zur
Strukturaufklärung, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1971

Lebenslauf

Name	Hans-Joachim Haack
Geburtsdatum	24. 4. 1952
Geburtsort	Bremen
Eltern	Walter Haack Waltraud Haack geb. Gehrke
Schulbildung	April 1958 bis April 1962 Hermann Löns-Schule, Soltau April 1962 bis Mai 1971 Gymnasium Soltau 12. 5. 1971 Reifeprüfung
Beruflicher Werdegang	August 1971 bis August 1973 Apothekerpraktikant in der Burg-Apotheke, Soltau 17. 7. 1973 Pharmazeutische Vorprüfung in Lüneburg SS 74 Studium der Chemie TU Berlin WS 74/75 bis WS 77/78 Studium der Pharmazie Freie Universität Berlin 7. 4. 1978 Pharmazeutische Prüfung Zweiter Abschnitt 18. 5. 1978 Approbation als Apotheker Oktober 1978 Beginn der vorliegenden Dissertation unter Anleitung von Prof. Dr. P. Nickel April 1979 bis April 1984 wiss. Mitarbeiter am Pharmazeutischen Institut der FU seit Juni 1984 Lehrkraft f. bes. Aufgaben am Pharmazeutischen Institut der FU Berlin

